

**ZUR BEDEUTUNG VON INSULIN, GLUCAGON
UND CORTISOL FÜR DIE HOMEOSTATISCHE KONTROLLE
DES GLUCOSESPIEGELS IM HUNGERZUSTAND:
EINE MODELLSTUDIE AN ZWERGZIEGEN**

SUSANN KRAZER

Disbui. München

1988



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555421_0040

Aus dem Institut für
Physiologie, Physiologische Chemie und
Ernährungsphysiologie
der Tierärztlichen Fakultät der Universität München

Geschäftsführender Vorstand: Prof. Dr. H. Zucker

Angefertigt unter Leitung von
Priv. Doz. Dr. Dr. habil. M. Stangassinger

ZUR BEDEUTUNG VON INSULIN, GLUCAGON UND CORTISOL
FÜR DIE HOMEOSTATISCHE KONTROLLE DES GLUCOSESPIEGELS IM
HUNGERZUSTAND: EINE MODELLSTUDIE AN ZWERGZIEGEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

von

Susann Krazer

aus

Freiburg

München 1988

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Prof. Dr. M. Rüsse

Referent: Priv.Do. Dr. Dr.habil. M. Stangassinger

Korreferent: Prof. Dr. H.-G. Liebich

Tag der Promotion: 29. Juli 1988

Lerninhalte

1.	Einleitung	1
1.1.	Der Lebenszyklus des Fledermaus	1
1.2.	Der Lebenszyklus des Fledermaus (Morphologie, Ökologie, Verhalten, Fortbewegung, Nahrung, Fortpflanzung, Überwinterung, Lebensdauer)	4
1.3.	Ökologie	7
1.4.	Verhalten	11
1.5.	Fortbewegung	14

Meinen Eltern

2.	Einleitung	15
2.1.	Einleitung	15
2.2.	Einleitung	15
2.3.	Einleitung	15
2.4.	Einleitung	15
2.5.	Einleitung	15
2.6.	Einleitung	15
2.7.	Einleitung	15
2.8.	Einleitung	15
2.9.	Einleitung	15
2.10.	Einleitung	15
2.11.	Einleitung	15
2.12.	Einleitung	15
2.13.	Einleitung	15
2.14.	Einleitung	15
2.15.	Einleitung	15
2.16.	Einleitung	15
2.17.	Einleitung	15
2.18.	Einleitung	15
2.19.	Einleitung	15
2.20.	Einleitung	15
2.21.	Einleitung	15
2.22.	Einleitung	15
2.23.	Einleitung	15
2.24.	Einleitung	15
2.25.	Einleitung	15
2.26.	Einleitung	15
2.27.	Einleitung	15
2.28.	Einleitung	15
2.29.	Einleitung	15
2.30.	Einleitung	15
2.31.	Einleitung	15
2.32.	Einleitung	15
2.33.	Einleitung	15
2.34.	Einleitung	15
2.35.	Einleitung	15
2.36.	Einleitung	15
2.37.	Einleitung	15
2.38.	Einleitung	15
2.39.	Einleitung	15
2.40.	Einleitung	15
2.41.	Einleitung	15
2.42.	Einleitung	15
2.43.	Einleitung	15
2.44.	Einleitung	15
2.45.	Einleitung	15
2.46.	Einleitung	15
2.47.	Einleitung	15
2.48.	Einleitung	15
2.49.	Einleitung	15
2.50.	Einleitung	15
2.51.	Einleitung	15
2.52.	Einleitung	15
2.53.	Einleitung	15
2.54.	Einleitung	15
2.55.	Einleitung	15
2.56.	Einleitung	15
2.57.	Einleitung	15
2.58.	Einleitung	15
2.59.	Einleitung	15
2.60.	Einleitung	15
2.61.	Einleitung	15
2.62.	Einleitung	15
2.63.	Einleitung	15
2.64.	Einleitung	15
2.65.	Einleitung	15
2.66.	Einleitung	15
2.67.	Einleitung	15
2.68.	Einleitung	15
2.69.	Einleitung	15
2.70.	Einleitung	15
2.71.	Einleitung	15
2.72.	Einleitung	15
2.73.	Einleitung	15
2.74.	Einleitung	15
2.75.	Einleitung	15
2.76.	Einleitung	15
2.77.	Einleitung	15
2.78.	Einleitung	15
2.79.	Einleitung	15
2.80.	Einleitung	15
2.81.	Einleitung	15
2.82.	Einleitung	15
2.83.	Einleitung	15
2.84.	Einleitung	15
2.85.	Einleitung	15
2.86.	Einleitung	15
2.87.	Einleitung	15
2.88.	Einleitung	15
2.89.	Einleitung	15
2.90.	Einleitung	15
2.91.	Einleitung	15
2.92.	Einleitung	15
2.93.	Einleitung	15
2.94.	Einleitung	15
2.95.	Einleitung	15
2.96.	Einleitung	15
2.97.	Einleitung	15
2.98.	Einleitung	15
2.99.	Einleitung	15
2.100.	Einleitung	15

Inhaltsverzeichnis

1.	EINLEITUNG	1
1.1.	Zum Futterentzug bei Wiederkäuern	1
1.2.	Zur Bedeutung pankreatischer Hormone (Insulin, Glucagon), sowie adrenaler Hormone (Cortisol, Katecholamine) für die Aufrechterhaltung der Glucosehomeostase	4
1.2.1.	Glucagon	7
1.2.2.	Cortisol	11
1.2.3.	Katecholamine	14
2.	PROBLEMSTELLUNG	16
3.	MATERIAL UND METHODEN	20
3.1.	Versuchstiere, Haltung, Fütterung	20
3.2.	Versuchsablauf	20
3.2.1.	Mehrtägiger Futterentzug	20
3.2.2.	Intravenöser Glucosetoleranztest (IVGTT)	21
3.2.3.	Intravenöse Tolbutamidinjektion	22
3.2.4.	Glucoseumsatzmessungen vor, während und nach einer Metyrapondauerinfusion	22
3.2.5.	Glucoseumsatzmessungen vor, während und nach einer Somatostatindauerinfusion	23
3.3.	Probengewinnung	24
3.3.1.	Katheterimplantation	24
3.3.2.	Probengewinnung und -konservierung	24

3.4.	Analytische Methoden	26
3.4.1.	Enzymatische Bestimmungen von Glucose und Freien Fettsäuren	26
3.4.2.	Radioimmunologische Bestimmungen von Insulin, Glucagon und Cortisol	26
3.4.3.	Bestimmung der spezifischen Radioaktivität der Glucosetracer	27
3.5.	Berechnungen und Statistische Methoden	29
4.	ERGEBNISSE	32
4.1.	Konzentrationsverläufe von Energiemetaboliten (Glucose, FFS) und Stoffwechselhormonen (Insulin, Glucagon, Cortisol) im Blutplasma von gefütterten und 72 Stunden hungernden Zwergziegen	32
4.2.	Glucoseelimination und Insulinantwort im Blutplasma von gefütterten und 72 Stunden hungernden Zwergziegen nach einmaliger bzw. zweimaliger intravenöser Glucoseinjektion	42
4.2.1.	Konzentrationsverlauf von Glucose und Insulin	42
4.2.2.	Parameter der Glucoseelimination und der Insulinantwort nach einmaliger Glucoseinjektion	45
4.2.3.	Parameter der Glucoseelimination und der Insulinantwort nach zweimaliger Glucoseinjektion	49
4.3.	Intravenöse Tolbutamidinjektion bei gefütterten und 72 Stunden hungernden Zwergziegen	57
4.3.1.	Vorversuche zur Dosisermittlung bei gefütterten Zwergziegen	57
4.3.2.	Auswirkungen auf den Konzentrationsverlauf von Glucose und FFS im Blutplasma	58

4.3.3.	Auswirkungen auf den Konzentrationsverlauf von Insulin und Glucagon im Blutplasma	60
4.4.	Metyraponinfusion bei hungernden Zwergziegen	68
4.4.1.	Auswirkungen auf die Konzentrationsverläufe von Energiemetaboliten (Glucose, FFS) und Stoffwechselhormonen (Cortisol, Insulin, Glucagon) im Blutplasma	68
4.4.2.	Auswirkungen auf den Glucoseumsatz	77
4.5.	Somatostatininfusion bei hungernden Zwergziegen	80
4.5.1.	Auswirkungen auf die Konzentrationsverläufe von Energiemetaboliten (Glucose, FFS) und Stoffwechselhormonen (Insulin, GLucagon, Cortisol) im Blutplasma	80
4.5.2.	Auswirkungen auf den Glucoseumsatz	89
5.	DISKUSSION	92
5.1.	Zur hormonalen Situation im Hungerzustand	92
5.1.1.	Basale Hormonspiegel im Blutplasma	92
5.1.2.	Zur Stimulierbarkeit der Insulinsekretion	94
5.2.	Zur Bedeutung eines selektiven Mangels von Glucagon bzw. Cortisol für den Glucosestoffwechsel im Hungerzustand	99
6.	ZUSAMMENFASSUNG	106
	SUMMARY	109
7.	LITERATURVERZEICHNIS	112

1. Einleitung

1.1. Zum Futterentzug bei Wiederkäuern

Versuche mit Futterentzug bzw. -restriktion bei Wiederkäuern finden sich bei Forschungsarbeiten auf den Gebieten der Physiologie, der Tierernährung, der Pathogenese von Stoffwechselstörungen und der Tierzucht. Bei stoffwechselphysiologischen Fragestellungen (wie in der vorliegenden Arbeit) hat die Erzeugung einer katabolen Stoffwechsellage über den Futterentzug häufig den Zweck, metabolische und vor allem regulatorische Vorgänge im Organismus deutlich zu machen. Der Grundgedanke ist, daß hierbei ein Zustand zur Verfügung steht, der leicht durchführbar, abstufbar, gut reproduzierbar und reversibel ist, und der nicht nur Modellcharakter, sondern auch physiologische Relevanz hat (v.a. für wildlebende Wiederkäuer). Ein gewisser Nachteil des Futterentzuges ist für den Experimentator darin zu sehen, daß es bei Wiederkäuern verhältnismäßig lange dauert, bis es zu deutlichen metabolischen Veränderungen kommt.

Geht man davon aus, daß beim Nicht-Wiederkäuer 24 Stunden nach der letzten Futteraufnahme die Resorptionsvorgänge im wesentlichen abgeschlossen sind (Hill, 1976) und ein Hungerzustand mit ausschließlicher Versorgung aus endogen gespeicherten Nährstoffen eingetreten ist, so ist dieser Zustand beim Wiederkäuer je nach Qualität und Quantität der vorangehenden Futterration frühestens nach ca. 48 Stunden erreicht (Bendisch, 1986). Darüberhinaus ist zu berücksichtigen, daß auf Grund der progredierenden Verschärfung, zumindest während der ersten Tage, ein bestimmter Hungerzustand immer nur für eine begrenzte experimentelle Nutzungsdauer zur Verfügung steht. Weiterhin ist zu beachten, daß trotz der guten Reproduzierbarkeit des Hungerzustandes innerhalb einer Versuchstiergruppe, Veränderungen bei der individuellen



Variabilität verschiedener gemittelter Energiemetabolitkonzentrationen im Blut auftreten können. So wird die Variabilität z.B., bei gemittelten Glucose- und Ketonkörperkonzentrationen größer, beim gemittelten freien Glycerin bleibt sie gleich, bei der Mittelwertangabe von Freien Fettsäuren wird sie deutlich kleiner (Bendisch, 1986). Offensichtlich fällt bei einigen Metaboliten durch das Fehlen der Futteraufnahme und der nachfolgenden Verdauungs- und Resorptionsvorgänge eine wichtige Variationsursache weg, bei anderen Metaboliten dagegen führt die sich ändernde bzw. bereits geänderte Stoffwechsellage und deren hormonelle Regulation zur Zunahme der individuellen Variabilität.

Faßt man die bisherigen Kenntnisse über charakteristische Veränderungen im Energiestoffwechsel von Wiederkäuern nach mindestens 3 - 4 Tagen Hungern zusammen, so gilt folgende Feststellung:

Weder bei Schafen (Günzel, 1973; Radcliffe et al., 1983), noch bei Ziegen (Buckley, 1982; Bendisch, 1986; Sandner, 1987), oder bei Rindern (Münchow et al., 1976; Athanasiou & Phillip, 1978) reicht ein mehrtägiger Futterentzug allein aus, um den Glucosespiegel im Blut deutlich abzusenken. Teilweise konnten sogar z.B. bei Zwergziegen zu bestimmten Tageszeiten geringe Zunahmen über den Normalwert hinaus beobachtet werden (Bendisch, 1986). Offensichtlich können Wiederkäuer einerseits ihren Glucoseverbrauch rasch und massiv einschränken (Kronfeld et al., 1971; Stangassinger, 1985) und andererseits rasch auf eine ausreichende Gluconeogenese aus endogenen Vorstufen umschalten. Die im Blut hungernder Tiere bereits frühzeitig und in großen Mengen anflutenden alternativen Energiesubstrate wie Freie Fettsäuren und Ketonkörper (Bendisch, 1986; Sandner, 1987; Quitterer, 1987) ermöglichen wahrscheinlich diesen raschen und umfangreichen Rückgang insbesondere bei der oxidativen Glucoseutilisierung.

Andererseits ist durch die mobilisierten FFS darüberhinaus auch ein stimulierender Effekt auf bestimmte gluconeogenetische Enzyme der Leber wie die Pyruvat-carboxylase zu erwarten (Ballard et al., 1969; Söling & Kleinecke, 1976).

Ermöglicht wird dieser massive Rückgang der Glucoseutilisierung, der nach 3 tägigem Futterentzug bis zu 40 % ausmachen kann (Stangassinger et al., 1987), wie Untersuchungen von Sandner (1987) und von Stangassinger et al. (1987) an Zwergziegen zeigten, nicht nur durch eine deutliche Herabsetzung der basalen und glucosestimulierten Insulinsekretion, sondern auch durch eine signifikante Verschlechterung der Insulinempfindlichkeit (Insulin-Resistenz) der Zielgewebe im Hungerzustand. Zudem konnte von Stangassinger et al (1987) zusätzlich gezeigt werden, daß der noch verbleibende Glucoseumsatz bei hungernden Wiederkäuern einer besonderen Ökonomie unterliegt, denn nur 70 % der umgesetzten Glucose gehen im Stoffwechsel irreversibel verloren, der Rest liefert Metabolite, die in Form eines Glucose-C-Recycling wieder in die Gluconeogenese eingeschleußt werden.

- 1.2. Zur Bedeutung pankreatischer Hormone (Insulin, Glucagon), sowie adrenaler Hormone (Cortisol, Katecholamine) für die Aufrechterhaltung der Glucosehomeostase

Die Aufrechterhaltung der Glucosehomeostase, was gleichbedeutend mit einer multifaktoriellen metabolischen Regulation des Blutglucosespiegels in einem eng begrenzten physiologischen Niveaubereich ist, bedeutet, daß der Organismus ein geeignetes Gleichgewicht zwischen Utilisierung, Speicherung und Mobilisierung von Energiemetaboliten finden und gewährleisten muß. Sobald die Energieaufnahme den Energiebedarf nicht mehr voll deckt, oder wie beim Futterentzug ganz fehlt, müssen rasch Energiereserven mobilisiert werden können, um Glucose einzusparen und/oder um Glucose zu produzieren. Beides mit dem Ziel, ein allzu massives Absinken des Glucosespiegels zu verhindern.

Auf Grund der Verdauungsverhältnisse und der fehlenden bzw. ungenügenden Enzymausstattung der Leber zur Glucosephosphorylierung (Stangassinger & Giesecke, 1986), ist die Wiederkäuerleber gezwungen, zwar in wechselndem Umfange, aber dennoch kontinuierlich eine Nettoabgabe von Glucose, vorwiegend über die Gluconeogenese gespeist, zu gewährleisten. Dabei ist davon auszugehen, daß die basale Rate dieses gluconeogenetischen Dauerprozesses bei gefütterten Tieren wesentlich durch die Verfügbarkeit von Vorstufen wie Propionat, Laktat, Glycerin und Aminosäuren reguliert wird. Diejenigen endokrinen Organe, die das Zentrum der Stoffwechselregulation auch bei Wiederkäuern darstellen und auch den wichtigsten modulierenden Einfluß auf den anabolen und katabolen Glucosestoffwechsel haben, sind zweifellos der Pankreas mit Insulin und Glucagon, sowie die Nebenniere mit Glucocorticoiden und Katecholaminen. So ist unzweifelhaft, daß Insulin auch bei Wiederkäuern im Zentrum des anabolen Stoffwechsels steht, was zum Teil

auch daran erkenntlich ist, daß seine Konzentration im Plasma mit der Energieaufnahme positiv korreliert ist (Bassett, 1974). Die vielschichtigen Wirkungen von Insulin, und zwar auf Kohlenhydrat-, Fett- und Proteinstoffwechsel lassen sich nach dem heutigen Kenntnisstand (s. bei Prior & Smith, 1982) wie folgt zusammenfassen:

- Stimulation der Lipogenese und Inhibition der Lipolyse,
- Hemmung der Gluconeogenese und der Glucoseabgabe aus der Leber,
- Stimulation der Aufnahme von Glucose durch zahlreiche periphere Gewebe,
- Stimulation der Aufnahme und Inkorporation von Aminosäuren und Proteinen,
- Hemmung der Proteolyse.

Hormone, mit Antiinsulinwirkung bzw. hyperglykämischer Wirkung sind zahlreich. Zu den wichtigsten zählen Glucagon, Glucocorticoide, Katecholamine, aber auch das Adrenocorticotrope Hormon (ACTH), das Wachstumshormon, Prolaktin, Thyroxin und Östrogen.

Das Hauptcharakteristikum der antagonistisch wichtigen Insulin-Glucagon Beziehung bei der Kontrolle der Glucosehomeostase liegt darin, daß beide Hormone sich gegenseitig nur bei der Regulation der Glykolyse und der Gluconeogenese in der Leber beeinflussen, die periphere Insulinwirkung dagegen nicht antagonisiert wird (Cherrington et al., 1974). Darüberhinaus ist die Stimulierung der hepatischen Glucoseproduktion durch Glucagon und in einem gewissen Umfang auch seine Hemmung durch Insulin vorübergehend, während die Effekte von Insulin auf den peripheren Glucoseumsatz anhaltend sind (Sacca et al., 1979).

Auch die hyperglykämische Wirkung physiologischer Glucocorticoidspiegel kommt vorwiegend über Wirkungen auf

die Leber zustande (Thompson & Lippman, 1974). Bei unphysiologisch hohen Glucocorticoidspiegeln z.B. nach exogener Zufuhr, muß auch mit peripheren Wirkungen auf den Glucoseumsatz im Sinne einer Verminderung der Insulinempfindlichkeit (= Insulin-Resistenz) gerechnet werden.

Der hyperglykämische Effekt der Katecholamine wird dagegen in einem vorübergehenden Anstieg der hepatischen Glucoseproduktion und vor allem in einer nachhaltigen Unterdrückung der peripheren Glucoseutilisierung gesehen (Sacca et al., 1980).

Im Hungerzustand nimmt der basale Insulinspiegel bekanntermaßen rasch und deutlich ab (Stangassinger et al., 1986; Sandner, 1987) und bleibt auch während der gesamten Futterentzugsperiode auf diesem niedrigen Niveau (Cahill et al., 1966). Bei diesem Zustand, in dem die Nährstoffflüsse nur noch endogenen Ursprungs und deshalb auch deutlich eingeschränkt sind, wird allgemein davon ausgegangen, daß diese Reprimierung des Insulinspiegels bis zur funktionellen Bedeutungslosigkeit und die gleichzeitige Gegenwart gluconeogenetischer bzw. glycolytischer Hormone im Blut für die Aufrechterhaltung der Glucosehomeostase von entscheidender Bedeutung sind.

Daß Hormone wie Katecholamine, Glucocorticoide und Glucagon an der Aufrechterhaltung der Glucosehomeostase durch ihren fördernden Einfluß auf die Gluconeogenese tatsächlich beteiligt sind, ist durch Untersuchungen an Nicht-Wiederkäuern belegt (z.B. Gerich et al., 1980; Vranic et al., 1981; Gauthier et al., 1983;). Ob einem dieser Hormone bei Wiederkäuern insbesondere im Hungerzustand eine entscheidende glucoregulatorische Bedeutung zukommt, ist experimentell noch ungeklärt. Trenkle (1981) vermutete, daß bei Wiederkäuern im Hungerzustand, mit der Notwendigkeit einer längerfristigen Re-

gelung der Glucosehomeostase den Glucocorticoiden eine entscheidende Rolle zukommt. Bei gefütterten Tieren mit der Notwendigkeit der kurzfristigen Regelung der Glucosehomeostase würde die Bedeutung von Glucagon überwiegen. Zu einer ähnlichen Bewertung bezüglich der beiden glucoregulatorischen Hormone kamen Gauthier et al. (1983) auf Grund ihrer Untersuchungen am Hund.

1.2.1. Glucagon

Glucagon gilt bei Wiederkäuern ebenso wie bei Monogastriern als ein wichtiges hyperglykämisches Hormon. Es stimuliert nach exogener Zufuhr sowohl die Glykogenolyse (Whitton, 1981) als auch die Gluconeogenese (Brockman & Bergman, 1975; Hart, 1983). Letzteres scheint über zwei verschiedene Wege ermöglicht zu werden. So kann Glucagon über eine cyclo AMP-abhängige Proteinkinase zu einer Inaktivierung der Pyruvatkinase vom L-Typ führen, und es kann durch eine erhöhte hepatische Aufnahme von Gluconeogenese-Substraten wie Alanin, Glutamin, Serin, Threonin und Laktat fördern (Cherrington et al, 1981; Brockman, 1986). Fraglich ist ob letztere Glucagoneffekte durch gesteigerte Enzymaktivitäten oder durch eine direkte Wirkung des Hormons auf den Transport an der Membran bewirkt werden (Davis et al, 1985). In vitro konnte die gesteigerte Aktivität wichtiger gluconeogenetischer und glycolytischer Enzyme durch Glucagon nachgewiesen werden (Pilkis et al, 1979; Davis et al., 1985). Bei Schafen konnte gezeigt werden, daß die hepatische Aufnahme und Umwandlung von Laktat und Aminosäuren durch Glucagon erhöht wird (Brockman et al., 1975; Brockman, 1978). Bei in vitro Untersuchungen ließ sich dies auch für Propionat nachweisen, allerdings lagen die Konzentrationen hier wesentlich über den physiologischen Werten. Neuere Untersuchungen in vivo zeigen dagegen, daß die Umwandlung von Propionat

zu Glucose nicht von Glucagon beeinflusst wird (Brockman, 1986). Möglicherweise läßt sich ein solcher Effekt in vivo wegen der gleichzeitig auftretenden Hyperglycämie nicht nachweisen, da ja die hepatische Glucoseabgabe durch einen Anstieg der Glucoseverfügbarkeit ebenfalls reprimiert werden kann (Brockman, 1986). Dem steht entgegen, daß unter entsprechenden Bedingungen (= hoher Glucosespiegel) Glucagon den Einbau von ^{14}C aus $[\text{U-}^{14}\text{C}]$ -Alanin in Glucose bei Insulin-behandelten diabetischen Schafen fördert (Brockman & Bergman, 1975).

Wertet man den Verlauf der Glucagonkonzentration im Blut bei verschiedenen Stoffwechselzuständen als Indiz für eine gewisse Bedeutung des Hormons bei der Aufrechterhaltung der Glucosehomeostase, so läßt sich folgendes festhalten:

Die Glucagonsekretion wird bei Schafen durch Hyperglykämie unterdrückt, durch Hypoglykämie und Katecholamine dagegen stimuliert (Bassett, 1978). Beobachtungen über die Glucagonsekretion an ausgewachsenen Rindern fehlen zwar, aber Untersuchungen an Kälbern weisen auf seine Bedeutung bei der Regulation der hepatischen Glucoseregulation hin (Edwards & Bloom, 1978). Bei einmal täglich gefütterten Schafen stieg das pankreatische Glucagon im Plasma nach der Fütterung gleichzeitig mit dem Insulin an und fiel dann gleichmäßig während 3-tägigem Futterentzug ab (Bassett, 1978). Durch diesen postprandialen Glucagonanstieg wird das Verhältnis von Insulin und Glucagon weitgehend aufrechterhalten und damit offensichtlich eine hepatische Glucoseabgabe trotz erhöhtem Insulinspiegel gewährleistet (Bassett, 1975).

Wie beim Insulin könnten die flüchtigen Fettsäuren (VFA) auch beim postprandialen Glucagonanstieg eine wichtige Rolle spielen, da diese Produkte der Kohlenhydratfermentation im Pansen die Glucagonabgabe aus dem Pankreas von Schafen in vivo und in vitro stimulieren konnten (Bassett, 1978). Casein-Hydrolysate oder L-

Aminosäuren-Mischungen, in den Pansen verabreicht, Aminosäuren i.v. injiziert oder einem in vitro System zugegeben, stimulieren ebenfalls die Glucagonabgabe aus dem Pankreas von Schafen (Bassett, 1978). Obwohl die Aminosäurenkonzentration im Plasma nach der Fütterung bei Schafen nicht ansteigt (Bassett, 1975), könnten Proteine und Aminosäuren bereits im Darm über die sogenannte "Darm-Pankreas-Achse" wirksam werden. Da Darm-Hormone die Glucagonfreisetzung bei anderen Tierarten stimulieren können (Dupre, 1978), kann die mögliche Beteiligung einer "Darm-Pankreas-Achse" auch beim Wiederkäuer nicht ausgeschlossen werden (Bassett, 1978). Bloom et al. (1975) z.B. demonstrierten eine sehr frühzeitige, offensichtlich reflexartige Freisetzung von Glucagon bei milchtrinkenden Kälbern. Von ausgewachsenen Rindern wird derartige nicht berichtet.

Eine wichtige Bedeutung bei der Glucagonfreisetzung kommt nach Brockman (1978) auch dem autonomen Nervensystem zu. Durchtrennt man nämlich bei Kälbern die Nn. Splanchnici (Bloom et al., 1974), so läßt sich keine Glucagonantwort auf Hypoglykämie feststellen. Die Stimulation der peripheren Enden der Nn. Splanchnici bei adrenalectomierten Schafen bewirkt dagegen ein Ansteigen der Glucagon- und Sinken der Insulinsekretion (Bloom et al., 1973; Bloom & Edwards, 1975). Übereinstimmend damit ließ sich eine Stimulation der Glucagon- und Hemmung der Insulinsekretion durch Adrenalin nachweisen (Basset, 1972).

Naheliegend war daher auch eine Bedeutung dieser beiden Hormone bei Streßzuständen (Bloom et al., 1973). Bei Schafen (Brockman & Manns, 1976) und anderen Tieren (Bloom et al., 1973) kam es nämlich unter Streßbedingungen zu einer Stimulation von Glucagon und gleichzeitig zu einer Hemmung von Insulin. Weitere Untersuchungen an Kälbern (Bloom et al., 1974) legten die Schlußfolgerung nahe, daß die parasympathische Inner-

vation wichtig ist für die frühe Reaktion auf eine Hypoglykämie, während die spätere eine generalisierte Streßreaktion ist, d.h. eine Antwort des Sympathischen Nervensystems unabhängig von der Glucosekonzentration (Brockman, 1986).

Für den Verlauf der Glucagonkonzentration im Hunger liegen unterschiedliche Beobachtungen vor. So stellte Sandner (1987) bei Zwergziegen in Übereinstimmung mit Befunden an Nicht-Wiederkäuern (Unger & Orci, 1976) einen leichten Konzentrationsanstieg fest. Bei Schafen (Bassett, 1972) und anderen Wiederkäuern (Brockman, 1978) finden sich die höchsten Werte zwei Stunden nach der Fütterung, im Hungerzustand dagegen eher ein Konzentrationsabfall (Bassett, 1972; Trenkle, 1981).

Die basalen Glucagonkonzentrationen im Plasma scheinen allerdings nur einen geringen Einfluß auf die basale Glucoseproduktion zu haben (Brockman, 1986). Unterdrückt man die Glucagonsekretion selektiv durch eine Somatostatin- und Insulininfusion, so sinkt die Glucoseproduktion nur vorübergehend ab (Brockman, 1979; Brockman, 1986), ein Ergebnis, das im Gegensatz zu Befunden am Hund (Altszuler et al, 1976; Cherrington et al, 1976) steht, bei dem die Reprimierung der Glucoseproduktion länger anhielt.

Anstrengung bewirkt bei Schafen einen Anstieg der Glucagonsekretion und auch eine gesteigerte Glucoseproduktion mit Hyperglykämie (Brockman, 1979a). Verhindert man diesen anstrengungsbedingten Glucagonanstieg durch Somatostatin, so wird der Anstieg der Glucoseprodukton nur kurzfristig gehemmt (Brockman & Halvorson, 1981).

Die exogene Zufuhr von Glucagon bewirkt bei Schafen eine erhöhte hepatische Glucoseabgabe und Hyperglykämie. Verstärkt sind diese Effekte bei Insulin-behan-

delten Alloxan-diabetischen Schafen, da es hier nicht gleichzeitig zum Insulinanstieg kommt (Bassett, 1971). Unterdrückt man bei Alloxan-diabetischen Schafen die Glucagonsekretion durch Somatostatin, so sinken die hepatische Glucoseabgabe und die Plasmaglukosekonzentration ab (Brockman & Johnson, 1977).

Insgesamt gesehen muß man davon ausgehen, daß weniger die absoluten Glucagonkonzentrationen, als vielmehr die Tatsache einer Änderung in der Glucagonkonzentration (McDowell, 1983; Brockman, 1984), sowie ein möglichst niederes molares Verhältnis von Insulin zu Glucagon für eine Beeinflussung der Glucoseproduktion von Bedeutung sind (Bassett, 1975).

1.2.2. Cortisol

Auch den Glucocorticoiden wird eine wichtige Bedeutung bei der Aufrechterhaltung der Glucosehomeostase zugesprochen. Eine Cortisol-Wirkung auf die Gluconeogenese und Glykogenese wurde bereits von Long et al. (1940) postuliert. Spätere eingehendere Untersuchungen erbrachten jedoch unterschiedliche Erkenntnisse über die Wirkungen der Glucocorticoide. So konnten Bassett et al. (1966) keine Änderung der Glucoseproduktion durch Glucocorticoide feststellen. Andere Autoren berichten dagegen von einem Anstieg der Glucoseproduktionsrate (Welt et al., 1952; Altszuler et al., 1957; Issekutz et al., 1972; Reilly & Ford, 1974) oder einer Beeinträchtigung des peripheren Glucosestoffwechsels (Bassett & Wallace, 1967; Bergman, 1973).

Der Hauptwirkungsort der Glucocorticoide scheint die Leber zu sein (Thompson & Lippman 1974). So produziert die isoliert perfundierte Leber von adrenaletomierten Tieren deutlich weniger Glucose aus Laktat als die von

normalen Tieren (Exton & Peak, 1969). Durch vorhergehende Injektion von Dexamethason oder Zugabe zum Perfusat konnte diese Beeinträchtigung der Gluconeogenesefähigkeit aufgehoben werden. Auch frühere Untersuchungen zeigten bereits einen direkten Einfluß von Glucocorticoiden auf die hepatische Glucoseproduktion (Haynes, 1962; Haynes jr., 1964). Coufalik & Moulder (1981) folgerten aus in vitro Untersuchungen an fetalen Rattenlebern eine direkte Stimulation sowohl der Synthese von Glucose und zwar der über die Transformation von L-Alanin zu Triose-Phosphaten, als auch der Synthese von Glykogen durch Glucocorticoide. Letzteres bestätigen auch die Untersuchungen von Baird (1981).

Ein Ansteigen der Glucocorticoid-Konzentrationen stellten verschiedene Autoren bei Rindern (Trenkle, 1978; Trenkle & Topel, 1978; Mills et Jenny, 1979) und Schafen (McDowell, 1983) im Hungerzustand fest. Darüberhinaus konnte ein Konzentrationsanstieg bei trächtigen Schafen während körperlicher Anstrengung (Bell et al., 1981), bei laktierenden Ziegen nach Kälteexposition (Faulkner et al., 1980) und bei Schafen als Streß-Reaktion (Cronin et al., 1981) festgestellt werden. Durch i.v. Infusion von Glucose konnte bei hungernden Schafen ein Abfall der Glucocorticoidkonzentration erreicht werden (McDowell, 1983).

Die exogene Zufuhr von Glucocorticoiden erhöht die Glucosekonzentration im Blutplasma von allen bisher untersuchten Tierspezies, so auch bei gefütterten (Reilly & Black, 1973; Reilly & Ford, 1974) und hungernden Schafen (Bassett, 1968), bzw. bei gefütterten und hungernden Zwergziegen (Sandner, 1987). Bereits 3.-4 Stunden nach der Applikation kommt es zu Hyperglykämie und zwar wahrscheinlich infolge einer Reduktion des peripheren Glucoseverbrauchs (Munck, 1981). Da diese verminderte Glucoseutilisation trotz gleichzeitig erhöhter Insulinspiegel auftritt, muß eine Glucocorticoid indu-

zierte Verminderung der Insulinempfindlichkeit peripherer Gewebe, wie bereits von Olefsky (1975) an Rattenadipozyten demonstriert, vorausgesetzt werden. Erst später (nach 24 Stunden) kommt es zu einer Zunahme der Glucoseproduktion (Reilly & Ford, 1974). Überraschenderweise zeigte sich in der frühen Phase der Glucocorticoidwirkung ein vergrößerter fraktioneller Einbau von ^{14}C aus $[\text{U-}^{14}\text{C}]$ -Alanin in Glucose (Reilly & Black, 1973). Da die hepatische Glucoseabgabe auf Grund der Hypoglykämie gering gehalten wird (Stangassinger, 1986), bedeutet dies, daß zwar eine erhöhte Gluconeogenese stattfindet, die neugebildete Glucose aber zunächst im Leberglykogen verschwindet. Die gesteigerte Gluconeogenese wird erst dann (s.o.) auch in Form einer Zunahme der hepatischen Glucoseabgabe sichtbar, wenn die Glykogenspeicher aufgefüllt sind (Brockman, 1986). Interessant ist, daß diese Überlegungen durch die Ergebnisse der Untersuchungen von Sandner (1987) zumindest an Dexamethason-behandelten gefütterten Zwergziegen weitgehend unterstützt werden, daß aber bei Dexamethason-behandelten hungernden Tieren mit bereits erheblich reduzierter Glucoseutilisierung qualitativ andere Auswirkungen auf den Glucosestoffwechsel und Dexamethason-Behandlung zu erwarten sind. So bewirkt die Glucocorticoidzufuhr bei hungernden Tieren bereits initial eine gluconeogenetisch bedingte Zunahme der hepatischen Glucoseabgabe, die sich in Form einer ebenfalls anhaltenden aber mildereren Hyperglykämie bemerkbar macht. Nach den Feststellungen von Stumpo & Kletzien (1981) können Glucocorticoide die Gluconeogeneserate selbst nur wenig verändern, sind aber für die maximale Stimulation der Glucoseproduktion durch Glucagon nötig. Eine solche "permissive" Rolle der Glucocorticoide wurde bereits früher (z.B. Exton et al., 1969) vermutet.

1.2.3. Katecholamine

In Übereinstimmung mit Befunden bei Mensch und Labor-tieren (Exton, 1979) können Adrenalin und Noradrenalin auch bei Wiederkäuern entscheidenden Einfluß auf die Glucosehomeostase nehmen. So hemmen sie die Insulinsekretion, fördern die Glucagonsekretion, stimulieren die hepatische und die muskuläre Glykogenolyse, reduzieren den Glucoseumsatz und erhöhen die Gluconeogeneserate (Bassett, 1970; 1971; 1975; Rizza et al., 1980; Graham & Phillipps, 1981), letzteres vorwiegend über die vermehrte Bereitstellung von Laktat (Muskel) und Glycerin (Fettgewebe). Insgesamt resultiert aus dieser komplexen Katecholaminwirkung eine vermehrte Bereitstellung von Glucose mit einem nachfolgenden deutlichen Anstieg der Plasma-Glucosekonzentration (McDowell, 1983). Rund die Hälfte dieses hyperglykämischen Effektes soll dabei (nach Phillips et al., 1969) über den Pankreas zustande kommen, und zwar über eine Verringerung der Insulinsekretion. Die Bedeutung der durch Adrenalin erhöhten Glucagonsekretion, die bei einigen Untersuchungen (Rizza et al., 1979 ; 1980; Gray et al., 1980) auftrat, ist noch unklar. Ein Anstieg der adrenalininduzierten Glucoseproduktion scheint auch in der Abwesenheit von Glucagon zu erfolgen (Rizza et al., 1980; Gray et al., 1980). Gray et al. (1980) zogen daraus den Schluß, daß die Stimulation der Glucoseproduktion normalerweise unabhängig von Glucagon ist. Die direkte stimulierende Wirkung von Adrenalin auf die hepatische Glucoseproduktion scheint nach Untersuchungen beim Menschen (Deibert & DeFronzo, 1980; Rizza et al., 1980) vor allem über eine Stimulation der β -Rezeptoren zu erfolgen. Hart (1983) nahm an, daß die Katecholamine in der Leber von den Nervenenden freigesetzt werden und dann über α - und β -Rezeptoren wirken können.

Was die Beeinflussung der Glucosehomeostase angeht, ist Adrenalin offensichtlich wesentlich (Faktor 5) wir-

kungsvoller als Noradrenalin (Bassett, 1970). Auch wird bei Hypoglykämie von der Nebenniere 6 mal so viel Adrenalin sezerniert wie Noradrenalin (Bloom et al., 1975). Stimuliert man die Nn. Splanchnici, so beträgt die Abgabe von Noradrenalin etwa 2/3 derjenigen von Adrenalin (Brockman, 1986). Im Gegensatz dazu wird bei Hyperkapnie 3 mal so viel Noradrenalin sezerniert wie Adrenalin (Bloom et al., 1977). Offensichtlich überwiegt die Sekretion von Adrenalin immer dann, wenn eine rasche metabolische Anpassung notwendig ist (McDowell, 1983).

Untersuchungen über die Aufgabe von Katecholaminen bei der Regulation der Glucosehomeostase konzentrierten sich bisher vor allem auf das Studium der Wirkungen exogener Adrenalin- und/oder Noradrenalin-Zuführen. Eine der wenigen neueren Untersuchungen an laktierenden Schafen (McDowell, 1983) ergab erwartungsgemäß nach der Infusion von Adrenalin eine erhöhte Glucoseproduktion und einen verringerten Glucoseverbrauch. Diese Wirkungen gingen zudem mit einer Unterdrückung der Insulinsekretion und zusätzlich einer erhöhten Glucagonsekretion einher. Die hohe Glucoseproduktion während der ersten Stunden dieser Adrenalin-Dauerinfusion ist offensichtlich auf eine Erhöhung der Glycogenolyse- und der Gluconeogeneserate zurückzuführen. Die weitere Aufrechterhaltung der Glucoseproduktion (zu erkennen an der ständig hohen Plasma-Glucosekonzentration) erfolgte wahrscheinlich weiterhin über die Gluconeogenese zusammen mit einer Abnahme der Glucoseutilisierung (erniedrigter Insulinspiegel).

Die generelle metabolische Bedeutung der Katecholamine ist hauptsächlich darin zu sehen, daß sie für eine unmittelbare Freisetzung von Energiesubstraten wie Glucose und FFS bei akuten Belastungszuständen sorgen, so z.B. im Stréss bei Hypoglykämie und während körperlicher Betätigung.

2. Problemstellung

Die Kontrolle des Kohlenhydratstoffwechsels von Wiederkäuern unterliegt, wie eingangs gezeigt, einem komplexen Netz von Wechselbeziehungen zwischen Substraten und Hormonen. Das Verständnis für diese Wechselbeziehungen wurde in den letzten beiden Jahrzehnten auf Seiten der Hormone vor allem durch die Entwicklung und Anwendung von Funktions- bzw. Provokationstests sowie auf Seiten des Substratflusses durch die Anwendung der Tracertechnik wesentlich verbessert. Darüberhinaus wurden gerade in den letzten Jahren Beziehungen zwischen Insulin auf der einen Seite und Glucagon auf der anderen erstellt. Dabei wurden selektive Mangel- bzw. Überschußsituationen induziert, z.B. durch experimentellen Diabetes mit zusätzlichen unterschiedlichen Hormoninfusionen, oder durch Somatostatininfusionen.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, bei Wiederkäuern im Hungerzustand, mit der bekanntermaßen deutlich reduzierten Insulinsekretion und dem weitgehend uneinflußten Glucosespiegel (s. 1.1. - 1.2), die glucoregulatorische Bedeutung bestimmter wichtiger Insulinantagonisten, wie dem Glucagon und dem Cortisol, zu untersuchen. Zu diesem Zweck sollte der nach 3 tägigem Futterentzug erreichte Hungerzustand im Vergleich zum Normalzustand zunächst anhand des Konzentrationsprofils von bestimmten Energiemetaboliten (Glucose, Freie Fettsäuren) und Hormonen (Insulin, Glucagon, Cortisol) charakterisiert werden. Die im Bezug auf Insulin verminderte Pankreasfunktion sollte ebenfalls vergleichend (mit gefütterten Tieren) mit Hilfe bisher bei Wiederkäuern noch nicht, oder nur in anderem experimentellen Zusammenhang angewandten Funktions- bzw. Provokationstests, überprüft werden.

So war z.B. eine modifizierte Glucosebelastung (zweimalige Glucoseinjektion mit einem Zeitabstand von 40, 90

bzw. 180 Minuten) sowie eine Tolbutamidinjektion, beides zur Provokation einer Insulinsekretionssteigerung, vorgesehen.

Aus Anwendungen der zweimaligen intravenösen Glucosebelastung beim Menschen ist bekannt, daß eine vorhergehende Glucoseinjektion die Insulinantwort auf eine 2. Glucoseinjektion je nach zeitlicher Distanz und nach Stoffwechselzustand unterschiedlich beeinflussen kann (Cerasi, 1975; Grill et al., 1977; Efendic et al., 1979).

Von der intravenösen Tolbutamidinjektion ist bekannt, daß ähnlich wie beim Glucosetoleranztest eine primäre Stimulation der Insulinabgabe erfolgt, die Wirkung dieses Insulins aber am endogenen Glucosebestand in Form einer mehr oder minder ausgeprägten Hypoglykämie zu beobachten ist. Der Umfang dieser hypoglykämischen Auswirkungen kann als Maß für die jeweilige Insulinempfindlichkeit der Zielgewebe im Gesamtorganismus dienen. Darüberhinaus war auch eine Wirkung auf die Glucagonsekretion des Pankreas zu erwarten. Erfahrungen mit intravenöser Tolbutamidinjektion liegen bisher v.a. von in vivo und in vitro Untersuchungen an Nicht-Wiederkäuern (Erwald et al., 1971; Haupt et al., 1972; Zawulich et al., 1977; Jackson & Bressler, 1981) und kaum von Untersuchungen an Wiederkäuern (Sasaki et al., 1983) vor.

Darüberhinaus sollte an hungernden Tieren die Sekretion einzelner Hormone (hier: Glucagon bzw. Cortisol) gezielt unterdrückt werden und die Auswirkungen dieses selektiven Mangels auf den Glucoseumsatz, das Konzentrationsverhalten von Energiemetaboliten und von Stoffwechselhormonen im Blut verfolgt werden.

So sollte in einem ersten Versuchsansatz mit Hilfe einer Somatostatininfusion versucht werden, eine Er-

niedrigung des Glucagonspiegels zu induzieren. Somatostatin wurde in den letzten Jahren sowohl bei Nicht-Wiederkäuern (z.B.: Cherrington et al., 1979; Efendic et al., 1979; ; Lickley et al., 1979; Sacca et al., 1979; Gauthier et al., 1980; Davis et al., 1985) als auch bei Wiederkäuern (Brockman, 1979; Maglad, 1983) vorwiegend mit dem Ziel der Beeinflussung der endokrinen Pankreasfunktion experimentell angewendet. War hierbei das Interesse vorwiegend auf die funktionelle Bedeutung eines Hormons, also entweder des Insulins oder des Glucagons im Energiestoffwechsel gerichtet, so mußte parallel zur Somatostatininfusion Glucagon oder Insulin supplementiert werden. Im vorliegenden Versuchsansatz mit hungernden Wiederkäuern konnte die Insulinsupplementierung unterbleiben, da der Spiegel dieses Hormons bereits vor der Somatostatinapplikation allein auf Grund der fehlenden exogenen Nahrungszufuhr erheblich reprimiert war.

In einem zweiten Versuchsansatz sollte die Sekretion von Cortisol mit Hilfe von Metyrapon unterdrückt werden. Metyrapon gilt als Inhibitor der Cortisol-Synthese (Sprunt et al., 1968; Kley & Kruskemper, 1972) und wird auf Grund dieser Wirkung vor allem beim Menschen nach oraler Aufnahme zur Überprüfung der Hypothalamusfunktion eingesetzt (z.B.: Kley & Kruskemper, 1972; Spiger et al., 1975; Zieger et al., 1975). Eine experimentelle Anwendung von Metyrapon mit intravenöser Verabreichung wurde bisher nur in Verbindung mit einer Somatostatininfusion beschrieben (Wolfe et al., 1981; Bolli et al., 1985; De Feo et al., 1987). Erfahrungen über eine Anwendung von Metyrapon bei Wiederkäuern liegen nicht vor.

In beiden Versuchsreihen sollte mit Hilfe der Radioisotopenverdünnungstechnik (mehrstündige Dauerinfusion von [$U-^{14}C$]- und [$6-^3H$]-Glucose) eine differenzierte Messung des Glucoseumsatzes vor, während und nach der

jeweiligen Hormonsuppression erfolgen. Was die Eignung der Tracer , ihre Applikationsart und die differenzierten Berechnungen des Glucoseumsatzes aus dem Verlauf der spezifischen Radioaktivitäten im Blutplasma betrifft, so konnte auf mehrjährige Erfahrung (z.B. Stangassinger, 1986) aufgebaut werden.

Als Versuchstier wurde die afrikanische Zwergziege gewählt, die sich in den letzten Jahren als sogenannter "Laborwiederkäuer" bei einer Reihe von stoffwechselphysiologischen Fragestellungen (Peruche, 1981; Kloe, 1983; Bendisch, 1986; Qwitterer, 1987; Sandner, 1987; Stangassinger, 1987) bewährt hat, mit der Konsequenz, daß auch bereits umfangreiche stoffwechselphysiologische Grunddaten zum Vergleich vorliegen. Weitere Vorteile dieser "Laborwiederkäuer" liegen vor allem auch in der guten Trainierbarkeit bei relativ geringer Größe und Gewicht. Letzteres erscheint gerade im Zusammenhang mit erheblichen finanziellen Aufwendungen für Somatostatine- bzw. Tracerversuche und mit der Durchführbarkeit von Strahlenschutzmaßnahmen, insbesondere bei der Abfallbeseitigung, attraktiv.

3. Material und Methoden

3.1. Versuchstiere, Haltung, Fütterung

Als Versuchstiere standen insgesamt 7 kastrierte, männliche Zwergziegen im Alter von 3 - 6 Jahren mit einem durchschnittlichen Gewicht von $39,9 \pm 3,4$ kg zur Verfügung. Die Tiere wurden in der versuchsfreien Zeit einzeln oder zu zweit in Stallboxen mit Stroheinstreu gehalten. Die Fütterung mit Wiesenheu ad libitum erfolgte zweimal täglich (8.00 und 16.00 Uhr), bei ständig freiem Zugang zu Wasser und Mineralsalzlecksteinen.

3.2. Versuchsablauf

Für die Durchführung der tracerfreien Versuche (3.2.1 - 3.2.3) wurden die Tiere in einstreulosen Stoffwechselkäfigen mit Anbindevorrichtung im Stallgebäude aufgestellt. Die Tracerversuche (3.2.4 und 3.2.5) wurden im Tierstall des Isotopenlabors durchgeführt. Dort waren jeweils zwei Tiere ebenfalls in Stoffwechselkäfigen mit Gitterrostboden und Sammelvorrichtungen für Harn und Kot in Anbindehaltung untergebracht. Diesen Versuchen ging eine Vorperiode von mindestens 24 Stunden voraus und folgte eine Nachperiode von wenigstens 2 Tagen. Die Tiere waren an alle Versuchsbedingungen adaptiert.

3.2.1. Mehrtägiger Futterentzug

Um den hungerinduzierten Verlauf von Energiemetaboliten (Glucose, Freie Fettsäuren) und Stoffwechselhormonen (Insulin, Glucagon, Cortisol) besser beurteilen zu können, wurden zunächst bei 4 Tieren mit einmaliger Füt-

terung (9.00 - 10.30 Uhr) im Zeitraum von 7.30 - 16.00 Uhr durch frequente Blutprobenentnahmen (7.30, 8.00, 8.30, 9.00, 9.15, 9.30, 9.45, 10.00, 10.15, 10.30, 10.45, 11.00, 11.15, 11.30, 11.45, 12.00, 12.30, 13.00, 13.30, 14.00, 14.30, 15.00, 15.30, 16.00) Kontrollwerte erstellt. Am darauffolgenden Tag wurden um 8.00 Uhr noch vorhandene Futterreste entfernt und den Tieren für insgesamt 72 Stunden das Futter entzogen. Der Zugang zu Wasser und Salzlecksteinen blieb erhalten. Um die sich entwickelnden metabolischen und hormonellen Veränderungen im progredierenden Hungerzustand verfolgen zu können, wurden täglich um 9.00, 12.00 und 15.00 Uhr Blutproben entnommen.

3.2.2 Intravenöser Glucosetoleranztest (IVGTT)

Glucose wurde in einem Fall 2 Stunden nach der Morgenfütterung, im anderen Fall nach 72 Stunden Hungern, den Tieren ($1 \text{ g/kg KGW}^{0,75}$) in Form einer sterilen 40 %igen Glucoselösung (Glucosteril[®] 40 %; Fa. Fresenius, Bad Homburg) intravenös injiziert. Anschließend wurden Blutproben (jeweils 4 ml) zur Bestimmung von Glucose und Insulin in einer bestimmten Frequenz (s.u.) bis zur zweiten intravenösen Glucosebelastung entnommen. Diese erfolgte nach 40, 90 oder 180 Minuten und zwar mit der gleichen Dosierung. Für die Blutprobenentnahme nach der zweiten Glucoseinjektion waren insgesamt 2 Stunden angesetzt. Die Frequenz aller Blutprobenentnahmen war wie folgt: 2, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 140, 160, 180 Minuten nach der Glucoseinjection. Nach der 2. Injektion wurde entsprechend verfahren.

3.2.3 Intravenöse Tolbutamidinjektion

Bei dieser Versuchsreihe wurde den gefütterten wie auch den hungernden Tieren Tolbutamid, (Fa., Sigma, Deisenhofen) jeweils gelöst in 20 ml 0,1 molarer HCL + 5 ml 0,5 molarer HCL + 40 ml Aqua p.i. (Ampuwa[®]; Fa. Fresenius, Bad Homburg) innerhalb von 2 Minuten intravenös appliziert und anschließend 2 Stunden lang Blutproben (jeweils insgesamt 8 ml) zur Bestimmung von Glucose, Freien Fettsäuren, Insulin und Glucagon entnommen. Die Frequenz der Blutentnahmen war wie folgt: 5, 8, 10, 12, 15, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120 Minuten nach der Injektion.

Was die Tolbutamiddosierung betrifft, so wurde nach Vorversuchen mit unterschiedlichen Dosierungen (10, 20 oder 30 mg/kg KGW) für die eigentlichen Versuche eine mittlere Dosierung von 20 mg/kg KGW gewählt.

3.2.4. Glucoseumsatzmessungen vor, während und nach einer Metyrapondauerinfusion

Nach 72 stündigem hungern war der Versuchsbeginn auf 8.00 Uhr festgesetzt. Ab diesem Zeitpunkt wurde nach einer Startinjektion von [U-¹⁴C] und [6-³H]-Glucose (je 1,48 MBq gelöst in 10 ml physiologischer NaCl; Fa. Fresenius, Bad Homburg) das Tracergemisch (1,11 MBq je Tracer, gelöst in 30 ml physiologischer NaCl) mit einer Infusionsrate von 30 ml/h 7 Stunden lang mit Hilfe einer Walzenpumpe (Minipuls 2 Gilson, Fa. Abimed Analyssentechnik GmbH, Düsseldorf) i.v. infundiert.

Nach einer Initialphase (= Kontrollperiode) von 180 Minuten zur Darstellung des hungerspezifischen Glucoseumsatzes (Blutenentnahmen: 0, 30, 60, 75, 90, 105, 120, 150, 180 Minuten nach Infusionsbeginn) wurde den Tieren Metyrapon (2-Methyl-1,2Di-3-Pyridyl-1Propanon; Fa. Sigma, Deisenhofen) zunächst in einer Dosierung von 30 mg/kg KGW (1,2 g gelöst in 1,5 ml Ethanol + 2 ml 1 mo-

1ar HCL + 35 ml Aqua bidest.) als Startinjektion innerhalb von 4 Minuten i.v. injiziert. Sofort im Anschluß daran erfolgte eine 120 minütige Dauerinfusion (3,6 g gelöst in 15 ml 1 molarer HCL + 135 ml Aqua bidest.; Infusionsrate: 30 ml/h). Blutentnahmen waren für die Zeiten: 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 75, 90, 120, 150, 180 min p.i. vorgesehen. Anschließend folgte eine 3 stündige Erholungsphase zur Normalisierung des Glucoseumsatzes. Die Blutprobenentnahme (insgesamt 10 ml) in diesem Versuchsabschnitt ebenfalls zur Bestimmung von Glucose, Freien Fettsäuren, Insulin, Glucagon, Cortisol sowie der ^{14}C - und ^3H -Radioaktivität von Glucose erfolgte zu folgenden Zeiten: 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 75, 90, 105, 120, 150, 180 Minuten nach Absetzen der Infusion.

3.2.5. Glucoseumsatzmessung vor, während und nach einer Somatostatindauerinfusion

Die Applikation von $[\text{U-}^{14}\text{C}]$ - und $[\text{6-}^3\text{H}]$ -Glucose als Startinjektion und Dauerinfusion zur Messung des Glucoseumsatzes und die Blutprobenentnahme (insgesamt 10 ml) während der initialen Kontrollphase, erfolgten wie unter 3.2.4 bereits beschrieben.

Nach der Kontrollphase von 180 min erhielten die Tiere 100 min lang Somatostatin (Fa. Sigma, Deisenhofen) in einer Dosierung von 0,694 pg/kg KGW/min (2.5 mg gelöst in 55 ml physiologischer NaCl + 0,3 % bovines Albumin; Fa. Sigma, Deisenhofen) i.v. infundiert. Blutentnahmen erfolgten 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 75, 90, 100 Minuten nach Infusionsbeginn. Die 180 minütige Erholungsphase mit Blutentnahmen bei 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 75, 90, 120, 150, 180 Minuten nach Absetzen der Infusion schloß sich daran an.

3.3. Probengewinnung

3.3.1. Katheterimplantation

Jeweils am Tag der Versuchsdurchführung wurden den Tieren ein (Versuche 2.2.1. bis 2.2.3.) bzw. zwei (Versuche 2.2.4. und 2.2.5.) Dauerkatheter gelegt. Dafür wurde die Vena jugularis externa mit einem Kurzkatheter mit zurückziehbarer Kanüle (Surflo 1,35 * 51 mm/18G Kanüle; Fa. Terumo, Tokyo) punktiert. Nach Entfernung der Punktionsnadel und Fixierung des Kurzkatheters mit einer elastischen Klebebinde (Peha^R-haft; Fa. Hartmann, Heidenheim) wurde über diesen ein zweiter Katheter (Bard I-Cath 15 cm, Fa. Eickemeyer, Tuttlingen) bis zur Vena cava cranialis vorgeschoben. Nach Anschluß eines Verlängerungsschlauches (Verlängerungskatheter 20 cm; Fa. Vygon, Aachen) zur ungestörten Blutentnahme bzw. Infusion wurde das ganze System mit einem Antikoagulans (3.13 %ige Natriumcitratlösung; Fa. Fresenius, Bad Homburg) gefüllt und verschlossen. Für die Tracerversuche wurde am Infusionskatheter ein weiteres Verlängerungsstück (Heidelberger Verlängerungsstück 190 cm, Fa. Braun, Melsungen) angeschlossen und daran das Infusionsbesteck befestigt (Intrafix^R Aiv, Fa. Braun, Melsungen). Die Schläuche wurden entlang dem Rücken der Tiere mit Klebeband befestigt zur Pumpe hin geführt, so daß sie für die Tiere unerreichbar waren.

3.3.2. Probengewinnung und -konservierung

Die Entnahme sämtlicher Blutproben (4 - 10 ml) erfolgte mittels Sicherheitsmonovetten (als Serummonovetten oder als Plasmamonovetten mit Gerinnungshemmer, s. u., und trennschichtbildendem Granulat) der Fa. Sarstedt, Nümbrecht. So wurden Plasmaproben, in denen die Bestimmung von Glucose, Freien Fettsäuren und Insulin erfolgen sollte, in Monovetten mit Ammoniumheparinat und Plasma-

proben, in denen eine Glucagonbestimmung erfolgen sollte, in Monovetten mit Kalium-EDTA gewonnen. Letzteren mußte zudem vor der Blutentnahme 0,1 ml eines Proteinase-Inhibitors (Trasylol[®], 20000 Kallikrein-Inhibitor-Einheiten/ml; Fa. Bayer, Leverkusen) zugesetzt werden. Serum (4 ml) wurde zur Bestimmung von Cortisol gewonnen. Alle Blutproben, die für die Plasmagewinnung bestimmt waren, wurden nach der Entnahme sofort im Eisbad (0° C) gekühlt und möglichst rasch zentrifugiert (bei 2000 g).

Serum wurde nach 30 minütigem Stehen bei Zimmertemperatur und Zentrifugation (s.o.) gewonnen. Alle Proben wurden, aufgeteilt in Aliquots (i.d.R. 0,5 ml), bis zur Analyse in Plastikcups (1,3 ml; Fa. Sarstedt, Nümbrecht) bzw. Glasröhrchen tiefgefroren (bei -20° C) gelagert.

Die Lagerung in Glas war für die Glucagonbestimmung notwendig, da sich in Vorversuchen bei in Cups unterschiedlich lange gelagerten Proben keine reproduzierbaren Ergebnisse erzielen ließen. Durch Aufbewahrung in Glasröhrchen konnten lagerungsbedingte Glucagonverluste, die in einer Größenordnung von bis zu 25 % lagen, vermieden werden.

3.4. Analytische Methoden

3.4.1. Enzymatische Bestimmungen von Glucose und Freien Fettsäuren

Die Glucosekonzentration wurde nach Enteiweißung des Plasmas mit 0,3 molarer HClO_4 (Verdünnung 1:11) unter Verwendung einer Testkombination (Glucose GOD-Perid[®]-Methode; Fa. Boehringer, Mannheim) nach Herstellerangaben bei 578 nm photometrisch bestimmt.

Die FFS-Bestimmung erfolgte, entsprechend dem Verfahren von Shimizu (1981), mit Hilfe einer Testkombination (NEFEC[®]; Fa. Wako, Neuss) direkt im Plasma. Die Farbreaktion wurde photometrisch bei 546 nm bestimmt.

Richtigkeit und Präzision der Glucose-Bestimmung (im Bereich von 3 - 20 mmol/l) bzw. der FFS-Bestimmung (im Bereich von 0,5 - 1,4 mmol/l) lagen bei $99,16 \pm 0,65 \%$ bzw. bei $100,19 \pm 0,68 \%$.

2.4.2. Radioimmunologische Bestimmungen von Insulin, Glucagon und Cortisol

Die Konzentrationen der Hormone Insulin, Glucagon und Cortisol wurden mit spezifischen im Handel erhältlichen Radioimmunoassays entsprechend den Herstellerangaben bestimmt. Die Bestimmung erfolgte bei Insulin (SB-INSI-5; Isotopendiagnostik CIS GmbH, Dreieich) und Glucagon (RSL-Glucagon-Kit; Radioassay Systems Laboratories Inc., Leapwood California) ähnlich mit zwei Antikörpern. Das Prinzip dieser Radioimmunoassays beruht auf der Konkurrenz des ^{125}J -markierten Hormons und des unmarkierten Hormons in Standard und Proben um eine begrenzte Anzahl spezifischer Antikörper. Nach einer Inkubation verhält sich die Menge an Antikörper gebundenem, markierten Hormon umgekehrt proportional zu der Menge an unmarkiertem Hormon. Das antikörpergebundene, markierte Hormon wird durch Zugabe eines zweiten Anti-

körpers ausgefällt und abzentrifugiert. Die Aktivität des Präzipitates wird nach Dekantieren des Überstandes in einem Gammazähler gemessen (Auto-Gamma^R 500; Packard Instruments, Frankfurt).

Für die Cortisolbestimmung (Animal Cortisol Radioimmunoassay; DRG-Instruments GmbH, Frankfurt) wurden beschichtete Polypropylenröhrchen verwendet. Das freie markierte Antigen konkurriert mit dem unmarkierten Antigen im Serum um Bindungsstellen des spezifischen Antikörpers, mit dem die Röhrchen beschichtet sind. Gebundenes und freies markiertes Antigen werden durch Absaugen des Flüssigkeitsinhaltes der Röhrchen getrennt. Die an der Wand des Röhrchens verbliebene Aktivität wird anschließend im Gammazähler (s.o.) gemessen. Bei allen Radioimmunoassays wurden Einfachansätze verwendet. Die Zählzeit betrug je nach Radioaktivitätsgehalt 5 - 10 Minuten.

Die Spezifität der Insulinbestimmung betrug 100 % für Insulin, mit 0,25 % bzw. weniger als 0,07 % Kreuzreaktion für Glucagon bzw. C - Peptid. Bei der Glucagonbestimmung wurde pankreatisches Glucagon zu 100 % erfaßt. Die Kreuzreaktion mit enteralem Glucagon, Insulin, Gastrin oder ACTH lag bei 0,0013, 0,0005, 0,0005 oder 0,0002 %. Bei der Cortisolbestimmung betrug die Kreuzreaktion für Corticosteron 3,6 - 4,5 %.

2.4.4. Bestimmung der spezifischen Aktivität der Glucosetracer

Die Isolierung der Glucose aus jeweils einem ml Plasma erfolgte nach Enteiweißung (Somogy, 1945) mittels einer Anionenaustausch-Säulen-Chromatographie nach der Methode von Schmidt et al. (1975). Genauere Angaben zum Chromatographieverfahren sowie zur weiteren analytischen Behandlung der Säuleneluat bis zur radiometrischen Messung finden sich bei Stangassinger (1986) und Sandner (1987). Zur Radioaktivitätsmessung wurden die

weiterverarbeiteten Säuleneluate (nach Entnahme eines Aliquots zur enzymatischen Bestimmung der Glucosekonzentration, s.o.) mit 'Szintillator (10 ml Quickszint 212; Fa. Zinsser Analytik GmbH, Frankfurt) gemischt und die ^3H - und ^{14}C -Impulse simultan auf zwei verschiedenen Meßkanälen anhand der unterschiedlich emittierten Energie (^{14}C = 0,15 MeV und ^3H = 0,018 MeV) als IPM (= Impulse pro Minute) erfaßt. Überstrahlung und Zählkreisbeute wurden monatlich mit Hilfe externer Standards überprüft und vom Zähler gespeichert, so daß sie zur Berechnung der DPM-Werte (= Zerfälle pro Minute = Bq) automatisch berücksichtigt werden konnten.

Die spezifische Radioaktivität SA (in MBq/mmol) jedes Tracers wurde unter Berücksichtigung der Glucosekonzentration wie folgt berechnet:

$$\text{SA} = \frac{\text{Radioaktivität (MBq) / ml Probenaufbereitung}}{\text{Glucose (mmol) / ml Probenaufbereitung}}$$

3.5. Berechnungen und Statistische Methoden

Soweit möglich (bei Stichproben $n \geq 3$) wurden die Meß- und Rechenergebnisse als Mittelwerte ($\bar{x}$) mit Standardabweichung (s) angegeben. Zur Charakterisierung der individuellen Variabilität erfolgte die Angabe des Variationskoeffizienten VK (%).

Statistische Signifikanzen wurden mit dem Wilcoxon Test für Paardifferenzen nach den Angaben bei Sachs (1978) geprüft. Unterschiede mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0.05$ wurden als signifikant anerkannt.

Die Eliminationsgeschwindigkeit der i.v. zugeführten Glucose wurde im Zeitabschnitt 5 - 40 min p.i. durch die Halbwertszeit $T_{1/2}$ (min) der Normalisierung des überhöhten Plasmaglucosespiegels charakterisiert. Die Berechnung erfolgte nach folgender Formel:

$$T_{1/2} = \ln 2 / k$$

wobei gilt: $k = (\ln y_1 - \ln y_2) / (t_2 - t_1)$

Die Flächenberechnungen unter den Konzentrationsverlaufskurven von Glucose und Insulin erfolgten (nach der Trapezmethode) mittels eines Rechenprogrammes (TOP-FIT) der Fa. Thomae, Biberach auf einem Wang-PC (Frankfurt).

Zur Beurteilung der Insulinantwort wurde zusätzlich ein Quotient aus Glucosefläche und Insulinfläche (Insulino-gener Index) sowie ein Quotient aus Insulinmaximum und Glucosemaximum berechnet.

Bei der Ermittlung des tracerspezifischen Glucoseumsatzes (=irreversibler Verlust IRL) der Kontrollphase (Glucosehomeostase) der Versuche 3.2.4. und 3.2.5. lag folgende Annahme zugrunde:

$$SA_{\text{Plateau}} = \frac{F}{IRL} \quad (F = \text{Tracerinfusionsrate})$$

Das heißt ein konstanter SA(t)-Wert (= SA-Plateau) ist Ausdruck dafür, daß das Verhältnis der Tracerinfusion zur Elimination konstant ist. Durch einfache Umformung ergibt sich dann die Berechnungsgrundlage für die Ermittlung des irreversiblen Verlustes von Glucose mit Hilfe einer Tracerdauerinfusion:

$$IRL = \frac{F}{SA_{\text{Plateau}}}$$

In den Phasen einer gestörten Glucosehomeostase (während der Metyrapon- bzw. Somatostatininfusion und der dazugehörigen Erholungsphasen) konnten die Berechnungen des Glucoseumsatzes nach der obigen Formel immer nur von Meßwert zu Meßwert erfolgen. Hier wurde davon ausgegangen, daß jeder gemessene SA(t)-Wert jeweils ein sehr kurzfristiges neues SA-Plateau darstellt.

Grundlage für die Berechnung der Glucose-C-Recyclingraten sind Erkenntnisse über das differenzierte metabolische Schicksal von ^3H - bzw. ^{14}C -markierten Positionen im Glucosemolekül (Stangassinger, 1986). Danach werden bei allen Glucoseflußmessungen über die SA von $[\text{U-}^{14}\text{C}]$ -Glucose im Blut alle möglichen Komponenten eines Glucose-C-Recycling (z.B. über Laktat, Pyruvat, Alanin, CO_2 etc.) ausgeschlossen, was bedeutet, daß der so gemessene Glucosefluß einen reinen Nettofluß wiedergibt. Bei Glucoseflußmessungen anhand der SA von $[\text{6-}^3\text{H}]$ -Glucose im Blut werden mit Ausnahme jeglichen Glucose-C-

Recycling über Oxalacetat (z.B. in Form von Laktat, Alanin, Pyruvat) alle anderen Recycling-Komponenten ausgeschlossen. Dies bedeutet, daß der mit $[6\text{-}^3\text{H}]\text{-Glucose}$ gemessene Glucosefluß gegenüber dem mit $[\text{U-}^{14}\text{C}]\text{-Glucose}$ gemessenen um den Betrag dieses Recycling größer ausfällt und das Laktat/Alanin-Recycling sich demnach wie folgt berechnen läßt:

$$\text{RC} = \text{IRL}_{6\text{T}} - \text{IRL}_{14\text{C}} .$$

4. Ergebnisse

4.1. Konzentrationsverlauf von Energiemetaboliten (Glucose, FFS) und Stoffwechselhormonen (Insulin, Glucagon, Cortisol) im Blutplasma von gefütterten und 72 Stunden hungernden Zwergziegen

Die mittleren Konzentrationsverläufe von Glucose, Freien Fettsäuren (FFS), Insulin, Glucagon und Cortisol sowie der mittlere Verlauf des molaren Insulin/Glucagon-Quotienten sind den Tabellen 1 bis 3 zu entnehmen. Danach ist die Glucosekonzentration im gesamten Tagesverlauf (Tabelle 1) mit Ausnahme des 7.30-Uhr-Wertes überraschend niedrig (Tagesdurchschnittswert: $3,37 \pm 0,12$ mmol/l). Nachmittags (zwischen 14.00 - 16.00 Uhr) zeichnet sich eine 5 %ige Anhebung des Glucosekonzentrationsniveaus (im Mittel bei $3,48 \pm 0,05$) gegenüber dem Vormittag und Mittag (8.00 - 13.00 Uhr) mit $3,31 \pm 0,08$ mmol/l ab.

Der Konzentrationsverlauf der Freien Fettsäuren (Tabelle 1) zeigt sich von der Futteraufnahme beeinflusst. Während die Freien Fettsäuren unmittelbar vor der Futteraufnahme noch zwischen 0,30 und 0,35 mmol/l liegen, nehmen sie vormittags auf Werte zwischen 0,20 bis 0,25 mmol/l ab. Erst am späten Nachmittag läßt der zunehmende Energiebedarf die Spiegel auf Werte zwischen 0,48 und 0,50 mmol/l klettern. Der Tagesdurchschnittswert der Freien Fettsäuren von $0,30 \pm 0,08$ mmol/l entspricht den Erwartungen bei gefütterten Tieren.

Tabelle 1:

Mittlerer tageszeitlicher Konzentrationsverlauf von Glucose und Freien Fettsäuren im Blutplasma von gefütterten (9.00 - 10.30 Uhr) Zwergziegen (n = 4)

Tageszeit	Glucose [mmol/l]		FFS [mmol/l]	
	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s
7,30	3,73	0,83	0,49	0,29
8,00	3,30	0,12	0,31	0,12
8,30	3,36	0,17	0,31	0,14
9,00	3,32	0,49	0,34	0,22
9,15	3,38	0,29	0,33	0,17
9,30	3,15	0,18	0,29	0,17
9,45	3,22	0,13	0,24	0,14
10,00	3,33	0,14	0,22	0,14
10,15	3,14	0,10	0,25	0,18
10,30	3,34	0,17	0,23	0,15
10,45	3,30	0,08	0,24	0,18
11,00	3,37	0,29	0,22	0,15
11,15	3,27	0,25	0,24	0,16
11,30	3,43	0,25	0,21	0,13
11,45	3,31	0,12	0,42	0,40
12,00	3,35	0,09	0,25	0,16
12,30	3,37	0,31	0,26	0,20
13,00	3,36	0,14	0,29	0,20
13,30	3,38	0,20	0,29	0,12
14,00	3,45	0,16	0,36	0,24
14,30	3,44	0,20	0,35	0,17
15,00	3,45	0,25	0,24	0,11
15,30	3,49	0,21	0,42	0,37
16,00	3,57	0,34	0,50	0,24
$\bar{x}$	3,37		0,30	
s	0,12		0,08	

Die individuelle Variabilität liegt für Glucose im Tagesverlauf bei durchschnittlich 6,7 % und für die Freien Fettsäuren bei, durchschnittlich 62,5 %. Der Grund für diesen erwartungsgemäß deutlichen Unterschied in der individuellen Variabilität muß darin gesehen werden, daß bei der Blutglucose eine differenzierte hormonale Regulation darauf ausgerichtet ist, den Blutzuckerspiegel möglichst konstant zu halten (Glucosehomeostase!). Bei den Freien Fettsäuren, die als rasch und in großen Mengen verfügbares Energiesubstrat zu fungieren haben, ist eine vergleichbare Regelung nicht zu erwarten. Sie wäre für diesen Zweck nur hinderlich.

Der Tagesverlauf der Insulinkonzentration (Tabelle 2) weist nur geringe Schwankungen auf (Tagesdurchschnittswert: $21,42 \pm 2,26$ mU/l; VK = 30,0 %). Ein Einfluß der Fütterung auf den Konzentrationsverlauf ist nicht unmittelbar erkennbar. Von der Tendenz her scheinen aber die nachmittäglichen (13.30 - 16.00 Uhr), von der Futteraufnahme entfernteren Werte, mit im Mittel $19,28 \pm 1,48$ mU/l, ein niedrigeres Niveau anzustreben.

Auch Glucagon (Tabelle 2) zeigt einen vergleichsweise stabilen Konzentrationsverlauf (Tagesdurchschnittswert: $297,81 \pm 12,12$ ng/l; VK: 20,2 %) ohne deutlichen Fütterungseinfluß.

Allerdings liegt der Variationskoeffizient bei beiden pankreatischen Hormonen während der Fütterungsphase (9.15 - 10.30 Uhr) mit durchschnittlich 36,5 % fürs Insulin bzw. 22,6 % fürs Glucagon über dem durchschnittlichen VK von 29,3 bzw. 18,3 % der Morgenwerte (7.30 - 9.00 Uhr).

Tabelle 2:

Mittlerer tageszeitlicher Konzentrationsverlauf von Insulin, Glucagon und Cortisol im Blutplasma von gefütterten (9.00 - 10.00 Uhr) Zwergziegen (n = 4)

Tageszeit	Insulin [mU/l]		Glucagon [ng/l]		Cortisol [ng/l]	
	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s
7,30	23,10	7,26	302,66	63,04	18,63	18,46
8,00	22,97	6,10	295,23	48,11	9,96	8,55
8,30	22,30	6,76	290,37	61,95	8,59	6,89
9,00	18,54	5,37	290,00	43,13	8,17	3,40
9,15	23,55	10,37	299,49	65,49	10,33	6,07
9,30	19,56	6,90	321,98	80,84	4,84	2,20
9,45	22,11	8,41	333,95	67,91	3,82	2,09
10,00	21,85	6,75	312,83	72,11	5,43	2,25
10,15	26,27	9,46	289,29	60,32	15,26	2,97
10,30	23,51	8,18	290,03	71,28	10,71	4,06
10,45	23,48	7,05	306,63	62,00	5,38	3,25
11,00	19,69	2,55	321,32	58,29	4,42	2,75
11,15	18,69	5,55	307,55	45,78	5,71	6,75
11,30	23,57	7,34	290,57	41,08	11,77	2,41
11,45	20,75	1,99	312,51	78,42	10,12	6,16
12,00	23,39	7,87	306,73	44,66	8,84	5,14
12,30	23,65	7,05	311,23	52,72	5,41	0,85
13,00	21,43	7,79	298,23	42,44	9,05	8,09
13,30	18,42	5,37	268,33	47,51	9,59	8,32
14,00	18,52	5,09	295,87	58,74	11,78	2,45
14,30	21,20	6,07	284,76	75,58	15,94	6,08
15,00	17,79	5,89	280,76	73,84	6,86	4,25
15,30	21,10	5,24	264,12	59,16	16,30	8,65
16,00	18,66	5,14	272,92	63,83	13,16	5,91
$\bar{x}$	21,42		297,81		0,96	
s	2,26		17,12		0,41	

Tabelle 3:

Mittlerer tageszeitlicher Konzentrationsverlauf des molaren Insulin/Glucagon-Quotienten (I/G) im Blutplasma von gefütterten (9.00 - 10.00 Uhr) Zwergziegen (n = 4)

Tageszeit	I/G*	
	$\bar{x}$	s
7,30	1,49	0,95
8,00	1,46	0,87
8,30	1,53	1,25
9,00	1,17	0,72
9,15	1,35	0,88
9,30	1,16	0,80
9,45	1,18	0,75
10,00	1,47	1,13
10,15	1,52	0,79
10,30	1,42	0,84
10,45	1,49	0,98
11,00	1,18	0,70
11,15	1,06	0,59
11,30	1,50	0,94
11,45	1,39	0,84
12,00	1,37	0,83
12,30	1,39	0,84
13,00	1,41	1,00
13,30	1,16	0,59
14,00	1,15	0,70
14,30	1,31	0,70
15,00	1,07	0,52
15,30	1,59	0,96
16,00	1,25	0,79
$\bar{x}$	1,34	
s	0,16	

* Umrechnungsfaktoren für Insulin (1 mU = 6,95 pmol)
und Glucagon (1 ng = 0,29 pmol)

Der Konzentrationsverlauf von Cortisol (Tabelle 2) ist dagegen deutlichen, Tageszeit-abhängigen Schwankungen unterworfen. Dies zeigt sich auch am vergleichsweise hohen VK (58,8 %) des Tagesmittelwertes von 9,6 ng/l. Besonders ausgeprägte Konzentrationsveränderungen erfährt das Cortisol während der Fütterungsphase und unmittelbar danach (9.30 - 11.15 Uhr).

Der tageszeitliche Verlauf des molaren Insulin/Glucagon-Quotienten ist in Tabelle 3 dargestellt. Der Quotient liegt im Tagesdurchschnitt bei $1,34 \pm 0,16$ (VK = 61,9 %). Ein unmittelbarer Einfluß der Fütterung auf den Verlauf ist nicht erkennbar. Die tendenzielle Absenkung am Nachmittag (13.30 - 16.00 Uhr: $1,25 \pm 0,18$) steht in Übereinstimmung mit der sich anhand der ansteigenden FFS-Spiegel (Tabelle 4) andeutenden Mobilisierung von Energiereserven.

Die Konzentrationsveränderungen von Glucose und Freien Fettsäuren im Verlauf der dreitägigen Hungerperiode sind in Tabelle 4 dargestellt. Die Konzentration von Glucose zeigt sich überraschenderweise unbeeinflußt oder steigt vereinzelt (z.B. nach 6, 30, 54, 72 h) sogar an.

Der mittlere individuelle Variationskoeffizient liegt mit 42,12 % erheblich über dem von gefütterten Tieren. Besonders auffallend und mit der eingeleiteten Maßnahme des Futterentzuges nicht erklärbar ist die hohe individuelle Variabilität bereits zu Beginn der Hungerphase.

Bei den Freien Fettsäuren zeigt sich nach einem stetigen Anstieg am 3. Hungertag ein vorübergehendes Plateau mit Werten zwischen 1,30 und 1,50 mmol/l. Zur 72. Stunde ist dagegen nochmals eine deutliche 40 %ige Zunahme der FFS-Konzentration zu verzeichnen.

Tabelle 4:

Mittlere Konzentrationen von Glucose und Freien Fettsäuren im Blutplasma 72 Stunden hungernder Zwergziegen (n = 8)*

Zeit [h]	Glucose [mmol/l]		FFS [mmol/l]	
	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s
0	3,92	1,52	0,37	0,28
3	3,88	1,54	0,44	0,37
6	4,23	1,74	0,64	0,54
24	3,92	1,45	0,88	0,37
27	3,94	1,79	0,98	0,47
30	4,19	2,03	1,13	0,51
48	3,70	1,35	1,45	0,57
51	3,78	1,73	1,30	1,22
54	4,01	1,76	1,50	0,73
72	4,15	1,88	2,15	1,01

* Gesamtzahl der Versuche

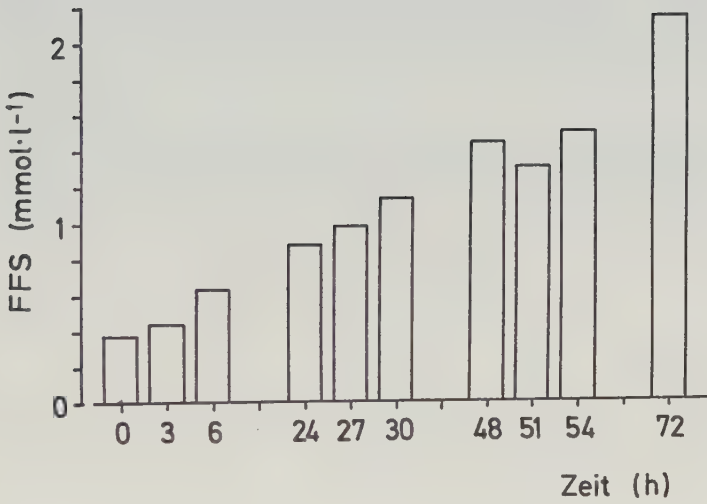


Abbildung 1:

Mittlere FFS-Konzentration im Blutplasma von 72 Stunden hungernden Zwergziegen (n = 8)

Mit einer 50 %igen Konzentrationsabnahme reagiert Insulin auf den Futterentzug (Tabelle 5), und zwar von 15,85 (0 h) auf 7,69 mU/l (72 h).

Der Konzentrationsverlauf von Glucagon ist zwar erheblichen Schwankungen unterworfen (Tabelle 5), bleibt aber auch nach 72 Stunden hungern weitgehend unverändert gegenüber dem Ausgangswert.

Bedingt durch die Konzentrationsabnahme von Insulin bei weitgehend konstantem Glucagonspiegel sinkt der Insulin/Glucagon-Quotient (Tabelle 5) um mehr als die Hälfte ab.

Tabelle 5:

Mittlere Plasmakonzentration von Insulin und Glucagon sowie molarer Insulin/Glucagon-Quotient bei 72 Stunden hungernden Zwergziegen (n = 8)^a

Zeit [h]	Insulin [mU/l]		Glucagon [ng/l]		I/G ^b	
	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s
0	15,85	6,73	343,84	150,62	1,03	0,81
3	14,25	6,52	373,45	116,27	0,79	0,58
6	12,00	2,80	341,17	105,10	0,79	0,54
24	11,79	3,94	289,25	85,47	0,78	0,45
27	11,12	3,78	297,53	103,26	0,75	0,47
30	10,19	2,72	325,08	108,29	0,62	0,36
48	9,28	3,38	339,40	89,35	0,48	0,23
51	9,02	2,69	340,58	91,99	0,48	0,27
54	8,65	2,23	385,75	89,77	0,42	0,24
72	7,69	3,56	339,48	63,98	0,43	0,27

a) Gesamtzahl der Versuche

b) Umrechnungsfaktoren für Insulin (1 mU = 6,95 pmol) und Glucagon (1 ng = 0,29 pmol)

Der Konzentrationsverlauf von Cortisol zeigt ebenfalls größere Schwankungen, insgesamt zeichnet sich aber ein Konzentrationsanstieg ab. Wie bereits beim Tagesverlauf festgestellt, ist auch hier die individuelle Variabilität sehr groß (VK z.T. > 75 %).

Tabelle 6:

Mittlere Konzentrationen von Cortisol im Blutplasma 72 Stunden hungernder Zwergziegen (n = 4)

Zeit [h]	Cortisol [ng/l]	
	$\bar{x}$	s
0	9,45	7,06
3	11,76	8,39
6	14,45	5,33
24	11,72	8,10
27	17,65	9,89
30	21,79	14,22
48	13,44	0,63
51	29,99	23,35
54	16,60	12,31
72	15,74	5,48

4.2. Glucoseelimination und Insulinantwort im Blutplasma von gefütterten und 72 Stunden hungernden Zwergziegen nach einmaliger bzw. zweimaliger intravenöser Glucoseinjektion

4.2.1. Konzentrationsverlauf von Glucose und Insulin

In Abbildung 2 und 3 sind typische Konzentrationsverläufe von Glucose und Insulin nach einer zweimaligen intravenösen Glucosebelastung im Abstand von 180 Minuten am Beispiel der Ziege E dargestellt. Einander gegenübergestellt werden die Reaktionen des gefütterten (Abb. 2 a und 3 a) bzw. hungernden Tieres (Abb. 2 b und 3 b). Dabei zeigt sich, daß die Glucosekonzentration beim hungernden Tier (Abb. 2b) vor der zweiten Injektion noch deutlich über dem Ausgangsniveau liegt. Beim gefütterten Tier ist dagegen der Ausgangsspiegel bereits nach etwa 80 Minuten wieder erreicht. Nach der zweiten Injektion deutet sich bei beiden Stoffwechselzuständen eine jeweils ähnliche Reaktion an.

Bei der Insulinreaktion (Abb. 3a, 3b) zeigt sich ein verspätetes Ansteigen des Insulinspiegels beim hungernden im Vergleich zum gefütterten Tier nach der ersten, nicht aber nach der zweiten Injektion. Die Höhe des erzielten Insulinmaximums scheint bei beiden Stoffwechselzuständen im gleichen Bereich zu liegen. Nach der ersten Glucoseinjektion deutet sich bei gefütterten Tieren ein zweigipfeliges Insulinmaximum an.

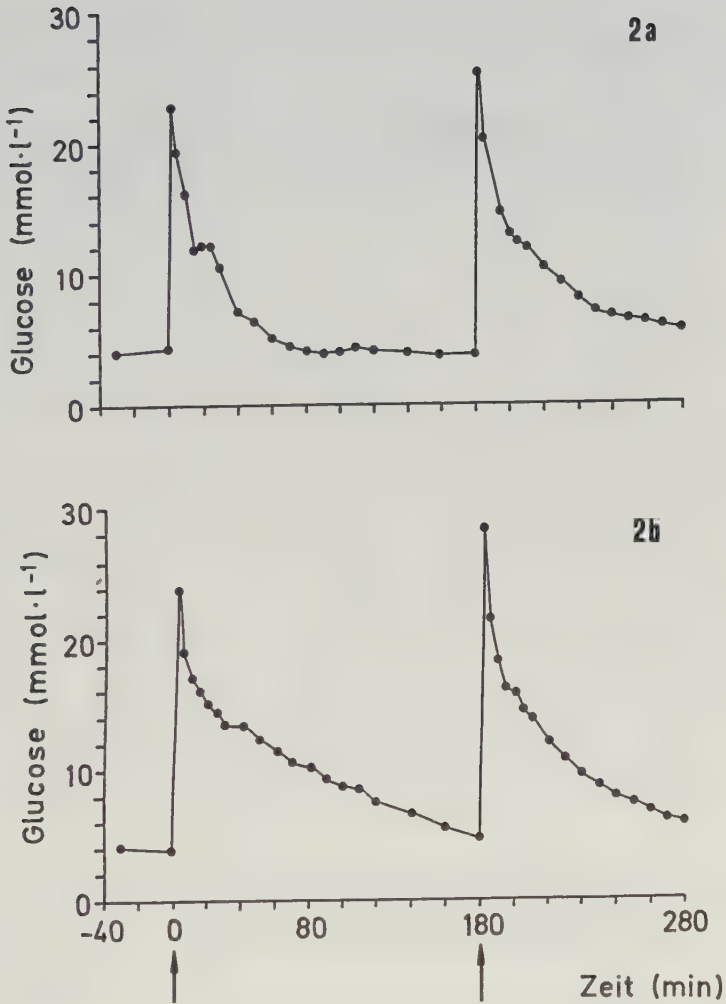


Abbildung 2:

Konzentrationsverlauf von Glucose bei einer zweimaligen Glucosebelastung ($\uparrow$ 1 g/kg $\text{KGW}^{0,75}$) im Abstand von 180 Minuten am Beispiel der gefütterten (2a) und hungernden (2b) Zwergziege E

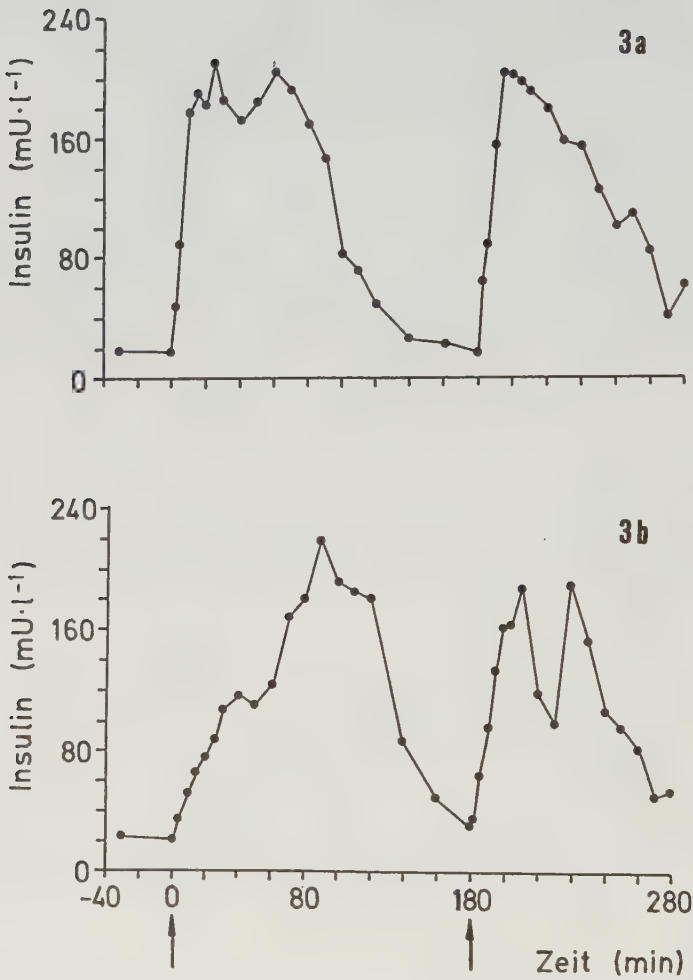


Abbildung 3:

Konzentrationsverlauf von Insulin bei einer zweimaligen Glucosebelastung ($\uparrow$ 1 g/kg KGW^{0,75}) im Abstand von 180 Minuten am Beispiel der gefütterten (3a) und hungernden (3b) Zwergziege E

4.2.2. Parameter der Glucoseelimination und der Insulinantwort nach einmaliger Glucoseinjektion

Zur Beurteilung der Eliminationsgeschwindigkeit der intravenös applizierten Glucose diente die Halbwertszeit $T_{1/2}$. Darüber hinaus wurden die Flächen unter den Glucose- bzw. Insulinverlaufskurven berechnet (2 min p.i. - 40 min p.i. bzw. 2 min p.i. - 120 min p.i.).

Die berechneten $T_{1/2}$ -Werte sowie Höhe und Zeitpunkt des Glucose- bzw. Insulinmaximums sind in den Tabellen 7 und 8 dargestellt. Dabei zeigt sich eine leichte Zunahme des mittleren Glucosemaximums zum Zeitpunkt 2 min p.i. (= 1. Blutprobe p.i.) beim hungernden Tier. Bei der Geschwindigkeit der Glucoseelimination läßt sich ein sehr deutlicher und signifikanter ($p \leq 0,01$) Unterschied zwischen den beiden Stoffwechselzuständen feststellen. So liegt die Halbwertszeit bei 72 Stunden hungernden Tieren mit durchschnittlich 49,5 min um rund 42 % über dem mittleren Wert von gefütterten Tieren.

Beides, das geringfügig erhöhte Glucosemaximum und die verlangsamte Glucoseelimination, führt dazu, daß die vom Glucosekonzentrationsverlauf beschriebene Fläche bei hungernden Tieren im Mittel um 17 % (2 - 40 min) bzw. 51 % (2 - 120 min) größer ausfällt.

Beim Insulinkonzentrationsverlauf nach einmaliger Glucoseinjektion zeigt sich ein um 26,4 % niedrigeres und um 26 Minuten verspätet auftretendes Maximum beim hungernden Tier.

Auffallend bei den Charakteristika des Insulinverlaufs bei hungernden Tieren ist die Zunahme der individuellen Variabilität. Eine derartige Zunahme konnte beim Glucosekonzentrationsverlauf nicht festgestellt werden.

Verwendet man die in Tabelle 8 wiedergegebenen Maxima als ein Maß für die glucosestimulierte Insulinantwort, so läßt sich mit Hilfe dieser Insulinmaxima und der in Tabelle 7 wiedergegebenen Glucosemaxima der insulinogene Index als Quotient errechnen. Danach nimmt die Insulinreaktion bei den hungernden Tieren im Mittel um 26 % ab, obwohl das Glucosemaximum sogar tendenziell (um 6.6 %) zunimmt. Offensichtlich macht sich hier eine verminderte β -Zellempfindlichkeit gegenüber Glucose bei hungernden Tieren bemerkbar.

Verwendet man die in Tabelle 7 wiedergegebenen Glucoseflächen als ein Maß für die Insulinempfindlichkeit peripherer, (insulinabhängiger) glucoseverbrauchender Gewebe, so läßt sich mit Hilfe dieser Flächen und der in Tabelle 8 wiedergegebenen Insulinflächen ebenfalls ein Quotient berechnen. Die Tatsache, daß bei hungernden Tieren dieser Quotient um 36 % auf 0,083 ansteigt (Tabelle 7), und zwar trotz einer um rund 8 % erhöhten Insulingesamtreaktion (= Insulinfläche), spricht für die Ausbildung einer gewissen Insulinresistenz im katabolen Stoffwechselzustand.

Tabelle 7:

Parameter der Glucoseelimination im Blutplasma bei gefütterten und hungernden Zwergziegen (n = 4) nach einmaliger i.v. Glucoseinjektion (1 g/kg KGW^{0,75}): Zeitpunkt und Höhe des Konzentrationsmaximums, Halbwertszeit und Konzentrationsverlaufsfläche (min·mmol/l)

	Maximum Zeitpkt. [min]	Konz. [mmol/l]	Halbwerts- zeit [min]	Fläche 2-40 [min]	2-120 [min]
gefüttert					
$\bar{x}$	2	23,33	28,51	491,36	859,11
s	---	2,68	6,70	41,93	126,82
VK%	---	11,47	23,50	8,53	14,76
n ^a	---	11	11	11	4
72h hungernd					
$\bar{x}$	2	24,87	49,52	574,99	1297,57
s	---	1,86	10,13	56,44	88,53
VK%	---	7,48	20,46	9,82	6,82
n	---	11	11	11	4

a) Anzahl der Versuche

Tabelle 8:

Charakterisierung des Konzentrationsverlaufs von Insulin im Blutplasma bei gefütterten und hungernden Zwergziegen ($n = 4$) nach einmaliger i.v. Glucoseinjektion (1 g/kg KGW^{0,75}): Zeitpunkt und Höhe des Konzentrationsmaximums, sowie Konzentrationsverlaufsfläche (min·mmol/l)

	Maximum Zeitpkt. [min]	Konz. [mmol/l]	Fläche 2-120 [min]	Quotient I_M/G_M^a	G_F/I_F^b
gefüttert					
$\bar{x}$	26,92	231,99	15980,48	10,11	0,061
s	9,29	37,06	2045,04	2,10	0,006
VK%	34,65	15,97	12,80	21,86	9,370
n ^c	11	11	4	11	4
72h hungernd					
$\bar{x}$	52,73	170,75	17259,83	6,88	0,083
s	24,94	56,28	6994,89	2,25	0,055
VK%	47,29	32,96	40,53	32,15	66,540
n	11	11	4	11	4

a) Quotient aus Insulinmaximum und Glucosemaximum

b) Quotient aus Glucosefläche (2 - 120 min) und Insulinfläche (2 - 120 min)

c) Anzahl der Versuche

4.2.3. Parameter der Glucoseelimination und der Insulinantwort nach zweimaliger Glucoseinjektion

Für sich betrachtet zeigt die 2. Glucoseinjektion ein höheres mittleres Glucosemaximum beim hungernden Tier, wobei sich eine unterschiedliche Steigerung des Maximums abhängig vom Zeitabstand zur ersten Injektion feststellen läßt (Tab. 9a, 9b, 9c). Beim Folgetest nach 40 bzw. 90 Minuten findet sich eine Zunahme um 16,1 % bzw. 18,3 %, beim Folgetest nach 180 Minuten dagegen nur um 7,44 %.

Vergleicht man die Glucoseantwort nach der 2. Glucoseinjektion mit der nach der 1., so findet man ein höheres Glucosemaximum beim Folgetest bei beiden Stoffwechselzuständen. Diese Zunahme des Glucosemaximums wird jedoch mit größerem Zeitabstand zur ersten Glucoseinjektion wieder deutlich geringer.

Auch die Glucoseflächen sind beim Folgetest nach 40 Minuten (Tab. 9a) vergrößert. Sie stimmen aber bei einem größerem Zeitabstand zum ersten Test wieder mit den dort festgestellten Werten überein.

Die Halbwertszeit ist, wie nach einmaliger Glucoseinjektion festgestellt, im Hungerzustand deutlich verlängert.

Bei der Insulinreaktion (Tab. 10a, 10b, 10c) läßt sich eine Steigerung des Insulinmaximums feststellen, wenn nach 40 bzw. 90 Minuten zum 2. Mal Glucose injiziert wird, und zwar bei beiden Stoffwechselzuständen. Diese Steigerung beträgt bei gefütterten Tieren etwa 15 % bzw. 10 % nach 40 bzw. 90 Minuten, bei hungernden 80 bzw. 16 %. Beim Folgetest nach 180 Minuten (Tab. 10c) findet sich dagegen nur bei hungernden Tieren eine Zunahme des Maximums und zwar um etwa 16 %. Bei gefütterten Tieren ist das Maximum um etwa 10 % geringer. Außerdem läßt sich feststellen, daß das Insulinmaximum auch hier bei hungernden Tieren später auftritt und geringer ausfällt. Die Abnahme des Insulinmaximums im

Hungerzustand wird jedoch mit größerem Zeitabstand der 2. zur 1. Glucoseinjektion geringer. Beim Folgetest nach 180 Minuten findet sich sogar eine Zunahme gegenüber dem Wert des Normalzustandes.

Die Insulinfläche nimmt bei den Folgetests nach 90 bzw. 180 Minuten beim hungernden Tier zu, beim Folgetest nach 40 Minuten aber ab.

Betrachtet man auch hier den Insulinogenen Index, so zeigt sich beim Folgetest nach 40 Minuten (Tab. 10a) im Normalzustand keine Änderung des Index von der 1. zur 2. Injektion, im Hungerzustand dagegen eine Zunahme des Index um 43 % nach der 2. Injektion.

Bei größerem Zeitabstand zur 1. Injektion (90 bzw. 180 Minuten) läßt sich im gefütterten Zustand eine leichte Zunahme des Index nach der 2. Injektion um 3,2 % nach 90 bzw. um 12,5 % nach 180 Minuten feststellen (Tab. 10b, 10c). Im Hungerzustand zeigt sich beim Folgetest nach 90 bzw. 180 Minuten keine deutliche Änderung des Index von der 1. zur 2. Injektion.

Berechnet man beim Folgetest nach 180 Minuten (Tab. 10c) einen Quotienten aus den Glucose- und Insulinflächen (siehe 4.3.2.), so läßt ebenfalls eine Zunahme des Quotienten im Hungerzustand feststellen. Nach der 2. Injektion ist diese Zunahme etwas größer, allerdings bei größerer individueller Variabilität (VK im Hungerzustand = 46 %).

Tabelle 9a,b,c:

Parameter der Glucoseelimination im Blutplasma bei gefütterten und hungernden Zwergziegen (n = 4) nach zweimaliger i.v. Glucoseinjektion (1 g/kg KGW^{0,75}) im Abstand von 40, 90 und 180 Minuten: Zeitpunkt und Höhe des Konzentrationsmaximums, Halbwertszeit und Konzentrationsverlaufsfläche (min·mmol/l)

Tabelle 9a:

Zweimalige Glucoseinjektion im Abstand von 40 Minuten

		Maximum	Halbwerts-	Fläche	
	Zeitpkt.	Konz.	zeit	2-40	2-120
	[min]	[mmol/l]	[min]	[min]	[min]

gefüttert					

1.Injektion:					
$\bar{x}$	2	23,70	32,28	499,13	---
s	---	1,19	12,02	56,07	---
VK%	---	5,04	37,24	11,23	---
n	---	3	3	3	---

2.Injektion:					
$\bar{x}$	2	27,09	29,71	566,83	1087,17
s	---	1,04	8,91	106,51	320,62
VK%	---	3,84	29,99	18,79	29,49
n	---	3	3	3	3

72h hungernd					

1.Injektion:					
$\bar{x}$	2	25,02	52,09	580,80	---
s	---	2,40	9,49	57,94	---
VK%	---	9,60	18,23	9,98	---
n	---	3	3	3	---

2.Injektion:					
$\bar{x}$	2	32,30	44,10	778,03	1712,90
s	---	3,17	5,59	94,47	207,12
VK%	---	9,81	12,67	12,14	12,12
n	---	3	3	3	3

Tabelle 9c:

Zweimalige Glucoseinjektion im Abstand von 180 Minuten

		Maximum	Halbwerts-	Fläche		
	Zeitpkt.	Konz.	zeit	2-40	2-120	
	[min]	[mmol/l]	[min]	[min]	[min]	

gefüttert						

1.Injektion:						
	$\bar{x}$	2	24,43	25,70	499,13	974,32
	s	---	2,55	1,40	57,02	148,80
	VK%	---	10,42	5,41	11,42	15,27
	n	---	4	4	4	4

2.Injektion:						
	$\bar{x}$	2	24,75	28,95	551,65	858,05
	s	---	0,91	5,48	2,39	126,51
	VK%	---	3,68	18,94	0,43	14,74
	n	---	4	4	4	4

72h hungernd						

1.Injektion:						
	$\bar{x}$	2	24,53	52,68	604,80	1156,23
	s	---	2,27	13,28	17,60	92,44
	VK%	---	9,25	25,21	2,91	8,00
	n	---	4	4	4	4

2.Injektion:						
	$\bar{x}$	2	26,74	36,59	582,98	1297,48
	s	---	1,73	4,82	28,05	88,63
	VK%	---	6,48	13,18	4,81	6,83
	n	---	4	4	4	4

Tabelle 10a,b,c:

Charakterisierung des Konzentrationsverlaufs von Insulin im Blutplasma bei gefütterten und hungernden Zwergziegen nach zweimaliger i.v. Glucoseinjektion (1 g/kg KGW^{0,75}) im Abstand von 40, 90 und 180 Minuten: Zeitpunkt und Höhe des Konzentrationsmaximums sowie Konzentrationsverlaufsfläche (min·mmol/l)

Tabelle 10a:

Zweimalige Glucoseinjektion im Abstand von 40 Minuten

	Maximum Zeitpkt. [min]	Konz. [mmol/l]	Fläche 2-120 [min]	Quotient I_M/G_M^a
gefüttert				
1.Injektion:				
$\bar{x}$	33,33	232,25	---	9,81
s	5,77	52,28	---	2,18
VK%	17,32	22,51	---	22,25
n	3	3	---	3
2.Injektion:				
$\bar{x}$	46,67	268,39	22657,40	9,88
s	20,82	46,71	8337,97	1,43
VK%	44,60	17,40	36,80	14,44
n	3	3	3	3
72h hungernd				
1.Injektion:				
$\bar{x}$	33,33	106,68	---	4,31
s	11,55	12,58	---	0,86
VK%	34,64	10,74	---	19,86
n	3	3	---	3
2.Injektion:				
$\bar{x}$	80,00	193,85	18182,03	6,17
s	34,64	66,69	6213,16	2,76
VK%	43,30	34,40	34,17	44,80
n	3	3	3	3

a) Quotient aus Insulinmaximum und Glucosemaximum

Tabelle 10b:

Zweimalige Glucoseinjektion im Abstand von 90 Minuten

	Maximum Zeitpkt. [min]	Konz. [mmol/l]	Fläche 2-120 [min]	Quotient ^a I_M/G_M
gefüttert				
1. Injektion:				
$\bar{x}$	41,25	221,24	---	10,23
s	20,17	38,06	---	1,92
VK%	48,86	17,20	---	18,76
n	4	4	---	4
2. Injektion:				
$\bar{x}$	38,75	246,30	16345,03	9,90
s	22,50	33,61	3615,98	2,02
VK%	58,07	13,65	22,12	20,36
n	4	4	4	4
72h hungernd				
1. Injektion:				
$\bar{x}$	50,00	189,09	---	7,50
s	29,44	36,53	---	1,17
VK%	58,88	19,32	---	15,64
n	4	4	---	4
2. Injektion:				
$\bar{x}$	60,00	232,96	23359,23	7,71
s	24,50	23,94	3968,51	1,59
VK%	40,83	10,28	16,99	20,69
n	4	4	4	4

a) Quotient aus Insulinmaximum und Glucosemaximum

Tabelle 10c:

Zweimalige Glucoseinjektion im Abstand von 180 Minuten

	Maximum Zeitpkt. [min]	Konz. [mmol/l]	Fläche 2-120 [min]	Quotient I_M/G_M^a	G_F/I_F^b
gefüttert					
1. Injektion:					
$\bar{x}$	20,00	243,20	15980,40	10,12	0,061
s	9,13	30,47	2045,00	2,19	0,006
VK%	45,64	125,53	12,80	21,63	9,370
n	4	4	4	4	4
2. Injektion:					
$\bar{x}$	22,50	219,28	14761,50	8,86	0,058
s	6,46	16,55	1409,20	0,49	0,005
VK%	28,71	7,55	9,55	5,56	7,810
n	4	4	4	4	4
72h hungernd					
1. Injektion:					
$\bar{x}$	70,00	200,46	17259,83	8,19	0,083
s	18,26	58,19	6994,89	2,38	0,055
VK%	26,08	29,03	40,53	29,01	66,540
n	4	4	4	4	4
2. Injektion:					
$\bar{x}$	60,00	232,96	17470,63	7,87	0,085
s	24,50	23,94	6607,63	2,96	0,039
VK%	40,83	10,28	37,82	37,58	46,010
n	4	4	4	4	4

a) Quotient aus Insulinmaximum und Glucosemaximum

b) Quotient aus Glucosefläche (2 - 120 min) und Insulinfläche (2 - 120 min)

4.3. Intravenöser Tolbutamidinjektion bei gefütterten und 72 Stunden hungernden Zwergziegen

4.3.1. Vorversuche zur Dosisermittlung bei gefütterten Zwergziegen

Im Gegensatz zur Glucosebelastung (4.2.) ist bei der intravenösen Tolbutamidinjektion die primäre Veränderung am Insulinspiegel in Form eines deutlichen Anstieges zu erwarten. Die Reaktion des Glucosespiegels in Form eines Abfalls (Hypoglykämie) ist als Folge der Hyperinsulinämie zu werten. Es erschien deshalb naheliegend, die an Monogastriern häufig verwendete Tolbutamiddosis (20 mg/kg KGW), sowie zwei benachbarte Dosierungen (10 und 30 mg/kg KGW), anhand der maximalen Auswirkung auf die Insulin- und Glucosekonzentration im Blutplasma zu überprüfen.

Tabelle 11:

Tolbutamidinjektion bei gefütterten Zwergziegen (n = 4) mit verschiedenen Dosierungen: Glucoseminimum und Insulinmaximum

Tiere	Glucose-Minimum [mmol/l]			Insulin-Maximum [mU/l]		
	Dosierungen [mg/kg KGW]			Dosierungen [mg/kg KGW]		
	10	20	30	10	20	30
Gr	2,22	1,50	1,49	192,84	209,74	243,79
E	2,27	1,71	1,95	184,37	281,86	213,84
C	2,13	2,13	1,98	180,54	95,82	88,81
A	3,10	2,01	2,99	111,88	70,77	89,23
$\bar{x}$	2,43	1,84	2,10	167,41	164,55	158,92
s	0,45	0,29	0,63	37,37	98,86	81,63

In Tabelle 11 sind das Glucoseminimum und Insulinmaximum in Abhängigkeit von den an 4 Tieren verwendeten Dosierungen dargestellt. Danach läßt sich weder für Glucose noch für Insulin in dem gewählten Dosisbereich eine Dosis-Wirkungs-Beziehung feststellen. Es wurde daher für die eigentlichen Versuche die mittlere Dosierung von 20 mg/kg KGW gewählt.

4.3.2. Auswirkungen auf den Konzentrationsverlauf von Glucose und Freien Fettsäuren im Blutplasma

Obwohl das nachfolgend wiedergegebene Konzentrationsverhalten von wichtigen Energiemetaboliten wie der Glucose und den Freien Fettsäuren nach Tolbutamidinjektion keine primär induzierten Veränderungen wiedergibt, sondern diese vorwiegend auf Konzentrationsveränderungen beim Insulin zurückzuführen sind, bietet es sich an, diese leicht überschaubaren Ergebnisse vor den ausführlicher abzuhandelnden hormonellen Veränderungen darzustellen.

Die mittleren Konzentrationsverläufe von Glucose und Freien Fettsäuren nach Tolbutamidbelastung bei gefütterten und hungernden Zwergziegen sind aus Tabelle 12 zu ersehen. Danach zeigt die Blutglucose (siehe auch Abb. 5) einen deutlichen Konzentrationsabfall mit einem Minimum von rund 2,0 mmol/l bzw. 3,15 mmol/l im Zeitraum von 40 - 50 min p.i. bzw. 45 - 60 min p.i. bei gefütterten bzw. hungernden Tieren. Auffallend sind darüber hinaus die vergleichsweise hohen Glucoseausgangsspiegel hungernder Tiere, eine Besonderheit, auf die bereits in Abschnitt 4.1. verwiesen wurde.

Tabelle 12:

Tolbutamidinjektion (20 mg/kg KGW) bei gefütterten und hungernden Zwergziegen (n = 5):
 Mittlerer Konzentrationsverlauf von Glucose und FFS im Blutplasma

Zeit p.i. [min]	Glucose [mmol/l]			FFS [mmol/l]			Glucose [mmol/l]			FFS [mmol/l]		
	$\bar{x}$	s		$\bar{x}$	s		$\bar{x}$	s		$\bar{x}$	s	
gefüttert												
0	3,58	0,54		0,33	0,14		3,65	0,15		1,12	0,06	
5	3,50	0,48		0,30	0,11		3,66	0,21		1,08	0,18	
8	3,45	0,35		0,29	0,11		3,65	0,11		1,12	0,21	
10	3,27	0,29		0,26	0,10		3,61	0,25		1,16	0,12	
12	3,26	0,30		0,24	0,09		3,56	0,24		1,12	0,16	
15	3,24	0,36		0,25	0,09		3,56	0,19		1,07	0,13	
18	3,09	0,39		0,24	0,08		3,45	0,20		1,05	0,18	
20	2,92	0,35		0,24	0,09		3,47	0,25		1,13	0,15	
25	2,67	0,46		0,24	0,06		3,38	0,23		0,99	0,11	
30	2,47	0,39		0,20	0,04		3,30	0,25		0,95	0,19	
35	2,26	0,43		0,19	0,06		3,25	0,25		0,92	0,09	
40	2,07	0,58		0,20	0,05		3,26	0,30		0,94	0,07	
45	1,98	0,52		0,18	0,07		3,15	0,21		0,90	0,17	
50	1,96	0,25		0,28	0,16		3,20	0,22		0,92	0,19	
60	2,44	0,32		0,35	0,15		3,12	0,26		0,96	0,21	
70	2,41	0,37		0,33	0,19		3,22	0,38		1,08	0,16	
80	2,76	0,41		0,25	0,10		3,27	0,38		1,08	0,22	
90	3,05	0,36		0,24	0,06		3,32	0,27		1,02	0,26	
100	3,31	0,31		0,28	0,08		3,42	0,39		1,10	0,21	
110	3,38	0,27		0,26	0,10		3,46	0,35		1,19	0,11	
120	3,48	0,29		0,27	0,04		3,55	0,33		1,14	0,17	
72h hungernd												

Bei den Freien Fettsäuren manifestiert sich die Tolbutamidinjektion bei gefütterten bzw. hungernden Tieren in einem mehr oder minder deutlichen Konzentrationsabfall mit einem Minimum von 0,2 mmol/l (33 %ige Abnahme) bzw. von rund 0,9 mmol/l (13 %ige Abnahme), und zwar zur Zeit des Glucoseminimums. Beide Metabolite unterliegen offensichtlich der anabolen Wirkung einer tolbutamidinduzierten Hyperinsulinämie. Die Unterschiede in der Ansprechbarkeit von Glucose und Freien Fettsäuren zwischen beiden Stoffwechselzuständen könnten wiederum (wie bereits in Abschnitt 4.2.2 erörtert) auf eine verminderte Insulinsekretion und eine Insulinresistenz bei hungernden Tieren zurückzuführen sein. Nähere Informationen hierzu sind den nachfolgenden Abschnitten zu entnehmen.

4.3.3. Auswirkungen auf den Konzentrationsverlauf von Insulin und Glucagon im Blutplasma

Die Auswirkungen der Tolbutamidinjektion auf den Konzentrationsverlauf von Insulin sind individuell sehr unterschiedlich, und zwar sowohl im Normal- als auch im Hungerzustand. So zeigen sich trotz einheitlicher Dosierung pro kg KGW im Normalzustand besonders ausgeprägte Reaktionen des Insulinspiegels mit Maximalwerten deutlich über 200 mU/l ($n = 2$), aber auch minimale Reaktionen mit Maximalwerten, die noch deutlich unter 100 mU/l ($n = 3$) zu liegen kommen (siehe Abb. 4a).

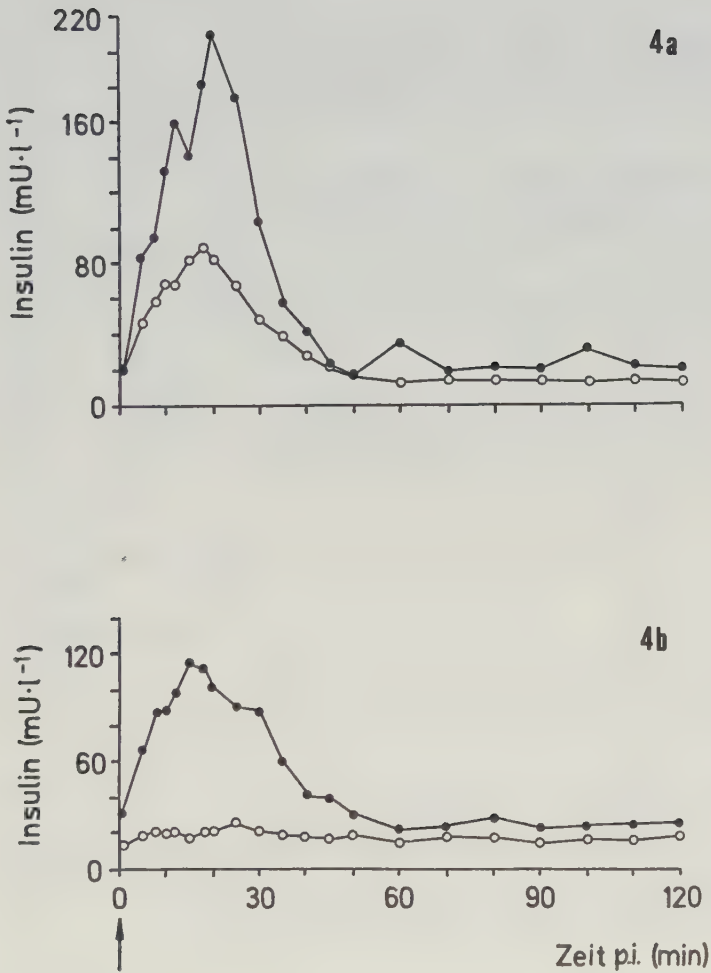


Abbildung 4:

Tolbutamidinjektion ($\uparrow$ 20 mg/kg KGW) bei gefütterten (4a) und hungernden (4b) Zwergziegen am Beispiel der Ziegen E (●) und P (○): Maximale (E) und minimale (P) Insulinreaktion

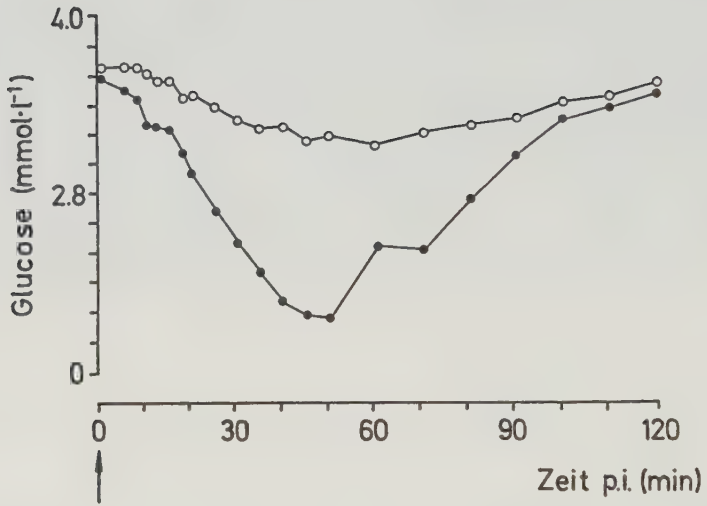


Abbildung 5:

Tolbutamidinjektion (↑ 20mg/kg KGW) bei gefütterten (●) und hungernden (○) Zwergziegen : Mittlerer Konzentrationsverlauf von Glucose im Blutplasma

Tabelle 13:

Tolbutamidinjektion (20 mg/kg KGW) bei gefütterten und hungernden Zwergziegen (n = 5):
Mittlerer Konzentrationsverlauf von Insulin und Glucagon im Blutplasma

Zeit p.i. [min]	Insulin [mU/l]			Glucagon [ng/l]			Insulin [mU/l]			Glucagon [ng/l]		
	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s
gefüttert												
0	29,78	11,35	365,14	83,99			17,97	7,54	387,22	158,97		
5	87,20	50,11	293,72	53,05			34,51	21,86	314,41	102,43		
8	103,63	65,89	285,80	56,41			45,56	30,78	329,04	99,05		
10	116,38	72,29	283,50	65,79			46,93	31,77	353,04	122,24		
12	128,34	84,05	226,09	136,71			51,51	35,49	317,88	115,30		
15	126,94	72,44	284,29	48,91			53,29	42,32	317,34	117,30		
18	141,80	90,30	288,40	61,57			54,80	40,64	323,67	115,32		
20	137,69	80,12	285,70	71,51			54,10	38,20	322,29	114,98		
25	113,61	66,62	281,09	61,12			52,04	32,66	332,63	108,93		
30	79,26	38,70	304,25	75,38			43,57	29,44	327,90	103,82		
35	50,10	14,30	309,49	71,91			36,77	18,07	346,81	143,06		
40	37,68	11,57	316,30	78,77			30,19	12,58	360,09	159,65		
45	26,54	6,33	353,05	112,28			27,17	10,89	365,92	157,67		
50	22,28	7,05	410,97	180,33			23,10	6,87	348,85	129,78		
60	27,19	12,11	371,77	69,09			16,35	5,04	315,52	78,66		
70	19,72	4,98	354,82	102,96			16,53	4,55	356,21	97,43		
80	18,19	4,48	376,28	105,63			16,96	6,12	337,63	123,81		
90	19,57	4,65	358,32	106,01			14,65	4,47	390,00	206,10		
100	21,74	7,55	426,29	111,86			16,81	4,21	385,27	178,35		
110	19,73	4,30	381,14	116,71			15,77	4,85	380,56	184,03		
120	23,45	9,32	352,58	107,38			17,31	5,46	377,43	188,69		
72h hungernd												

Im Hungerzustand erreicht ein Tier mit maximaler Reaktion einen Insulinanstieg, der bei rund 100 mU/l liegt. Von den Tieren mit minimaler Reaktion zeigt eines einen nahezu unveränderten 'Insulinspiegel (siehe Abb. 4b). Die restlichen 3 hungernden Tiere liegen mit ihrem Insulinkonzentrationsverlauf zwischen diesen beiden Extremen.

Der aus allen Einzelverläufen zusammengefaßte mittlere Insulinkonzentrationsverlauf ist in Tabelle 13 wiedergegeben. Danach liegt bei gefütterten Tieren das Insulinmaximum mit mehr als 140 mU/l im Zeitraum 15 - 20 min p.i.. Bei hungernden Tieren erreicht der Insulinspiegel im Zeitraum 20 - 25 min p.i. nur ein mittleres Maximum von rund 60 mU/l (siehe auch Tabelle 14). Der Ausgangsspiegel wird bei gefütterten Tieren nach rund 45 Minuten und bei hungernden Tieren nach rund 60 Minuten wieder erreicht.

Individual- und Mittelwertsangaben zu Zeitpunkt und Höhe des Konzentrationsmaximums bzw. zur Fläche unter dem 120-minütigen Insulinkonzentrationsverlauf sind zusammen mit den analogen Angaben zum Glucosekonzentrationsverlauf in Tabelle 14 wiedergegeben. Verwendet man den Quotienten aus der Glucose- und der Insulinfläche als ein Maß für die Insulinempfindlichkeit der Gewebe, wie in Tabelle 14 geschehen, so zeigt sich hier im Gegensatz zum IVGTT kein Unterschied zwischen gefütterten und hungernden Tieren. Verwendet man jedoch den Quotienten aus dem Glucoseminimum und dem Insulinmaximum (s. Tab. 14) als ein solches Maß, dann spricht die Zunahme von 0,012 auf 0,050 bei hungernden Tieren sehr wohl für eine Insulinresistenz.

Der mittlere Verlauf des molaren Insulin/Glucagon-Quotienten im Zeitraum von 2 Stunden p.i. ist aus Tabelle 15 ersichtlich. Danach zeigt sich bei gefütterten bzw. hungernden Tieren ein' Anstieg des Quotienten bis 25 Minuten nach Tolbutamidinjektion auf das 10- bzw. 5-fache der Ausgangswerte. Im darauf folgenden Konzentrationsabfall werden die Ausgangswerte vorübergehend sogar unterschritten.

Der Konzentrationsverlauf von Glucagon (Tabelle 13) zeigt keine so ausgeprägten individuellen Unterschiede wie der des Insulins. Der Variationskoeffizient des gemittelten Glucagonverlaufes ist aber dennoch mit Werten von 17,2 - 60,5 % bei gefütterten Tieren und Werten von 24,9 - 52,8 % bei hungernden Tieren nicht unerheblich (siehe Tabelle 13). Auffallend am zweistündigen Konzentrationsverlauf ist die Absenkung des Glucagonspiegels insbesondere im Zeitraum der maximalen Insulinreaktion (10 - 25 min p.i.), und zwar bei beiden Stoffwechselzuständen. So sinkt z.B. der Glucagonspiegel bei gefütterten Tieren innerhalb von 15 bis 20 Minuten von rund 365 ng/l (0 min p.i.) auf rund 280 ng/l ab, normalisiert sich aber während der zweiten Beobachtungsstunde wieder weitgehend. Bei hungernden Tieren nimmt der Glucagonspiegel im selben Zeitraum p.i. von rund 390 ng/l auf rund 320 ng/l ab und normalisiert sich anschließend ebenfalls wieder.

Tabelle 15:

Tolbutamidinjektion (20 mg/kg KGW) bei gefütterten und hungernden Zwergziegen: Mittlerer Verlauf des molaren Insulin/Glucagon-Quotienten

Zeit p.i. [min]	I/G*		I/G*	
	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s
	gefüttert		72h hungernd	
0	2,00	0,83	1,28	0,81
5	7,23	4,42	2,89	2,17
8	8,89	5,73	3,53	2,57
10	10,23	6,53	2,60	1,98
12	12,74	8,60	4,34	3,56
15	11,23	7,47	4,78	4,48
18	12,54	9,02	4,69	4,46
20	12,07	7,41	4,82	4,45
25	10,38	7,25	4,24	3,36
30	6,75	4,38	3,49	2,77
35	3,56	0,77	2,93	2,05
40	2,88	0,70	2,29	1,42
45	1,88	0,41	2,05	1,28
50	1,43	0,47	1,80	0,97
60	1,81	0,98	1,33	0,63
70	1,36	0,28	1,19	0,51
80	1,19	0,31	1,33	0,69
90	1,38	0,50	1,07	0,57
100	1,21	0,48	1,20	0,58
110	1,30	0,35	1,17	0,63
120	1,41	1,15	1,34	0,81

* Umrechnungsfaktoren für Insulin (1 mU = 6,95 pmol) und Glucagon (1 ng = 0,29 pmol)

4.4. Metyraponinfusion bei hungernden Zwergziegen

4.4.1. Auswirkungen auf den Konzentrationsverlauf von Energiemetaboliten (Glucose, FFS) und Stoffwechselhormonen (Cortisol, Insulin, Glucagon) im Blutplasma

Die mittleren Konzentrationsverläufe der Stoffwechselhormone Cortisol, Insulin und Glucagon und der Energiemetabolite Glucose und FFS sowie der mittlere Verlauf des molaren Insulin/Glucagon-Quotienten sind in den Tabellen 16, 17 und 18 sowie den Abbildungen 6 bis 9 dargestellt.

Danach liegt der Cortisolspiegel (Tab. 15 und Abb. 6) während der 180-minütigen Kontrollphase im Mittel bei $14,29 \pm 2,83$ ng/l. Mit Beginn der Metyraponinfusion sinkt der Cortisolspiegel auf ein neues Niveau von rund 7,8 ng/l ab, das er ab der 40. Minute bis zum Ende der Metyraponinfusion beibehält. Auch gegen Ende einer dreistündigen Erholungsphase werden mit 12,2 ng/l erst 85 % des Kontrollwertes erreicht. Der individuelle Variationskoeffizient liegt mit durchschnittlich 59,3 % in der Kontrollphase überraschend hoch. Während der Infusionsphase beträgt der VK nur noch 42 %, sinkt dann aber während der Erholungsphase auf 29,5 % ab.

Der mittlere Insulinspiegel (Tab. 16 und Abb. 7) liegt während der Kontrollphase, bedingt durch den dreitägigen Futterentzug, verhältnismäßig niedrig, und zwar bei $5,8$ mU/l $\pm 0,54$. Mit Beginn der Metyraponinfusion sinkt er noch weiter ab und erreicht zwischen der 30. - 60. Infusionsminute ein Minimum von rund 2,2 mU/l. Anschließend steigt er rasch wieder an und erreicht gegen Ende der Infusionsphase bereits rund 8 mU/l. Gegen Ende der Erholungsphase liegt der Insulinspiegel mit rund 35 mU/l sogar etwa 500 % über dem Niveau der Kontrollphase.

Tabelle 16:

Metyraponinfusion bei hungernden Zwergziegen (n = 4):
Mittlere Konzentrationsverläufe von Cortisol, Insulin
und Glucagon

Zeit [min]	Cortisol [ng/l]		Insulin [mU/l]		Glucagon [ng/l]	
	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s
Kontrollperiode:						
0	15,75	5,48	6,17	1,97	377,95	60,31
30	15,24	10,32	6,61	2,75	369,56	32,78
60	8,84	6,28	6,51	3,61	374,01	39,82
90	11,59	6,81	5,15	2,10	352,28	40,73
120	17,34	9,21	6,21	2,97	354,52	41,90
135	14,12	8,94	5,45	2,12	343,46	13,64
150	14,20	7,70	5,67	0,94	367,97	61,15
165	13,63	9,58	5,55	1,18	354,86	66,70
180	18,06	11,32	5,28	0,62	370,00	105,53
Infusionsphase:						
5	10,33	8,20	3,22	2,24	622,41	222,69
10	11,72	6,67	2,46	1,99	1028,72	639,75
15	8,52	4,20	2,18	1,66	1145,06	966,81
20	9,35	4,64	1,79	1,64	1035,89	836,99
30	9,20	3,31	2,15	2,32	689,09	624,95
40	7,70	2,97	2,19	2,11	605,16	378,59
50	7,44	3,09	2,48	1,92	483,93	215,60
60	8,23	3,05	2,12	1,58	413,82	82,90
75	7,27	2,93	4,15	2,20	458,47	143,01
90	7,57	2,25	4,28	2,76	467,67	153,06
105	7,73	1,66	8,10	3,04	454,86	106,16
120	7,48	1,83	8,07	4,20	431,22	93,12
Erholungsphase:						
5	9,08	3,48	9,62	4,34	410,79	101,58
10	7,93	1,89	8,31	5,33	423,98	105,42
15	8,10	1,75	10,85	5,19	435,98	109,05
20	8,78	2,84	11,86	5,18	355,92	81,48
30	8,54	2,21	13,90	6,26	390,97	93,14
40	9,55	2,73	16,03	7,40	376,83	76,36
50	9,72	2,91	16,86	7,32	345,80	58,69
60	10,15	2,79	14,41	6,42	343,12	96,50
90	10,86	3,51	20,19	10,50	330,15	77,37
120	11,93	3,65	26,61	11,79	329,47	48,96
150	12,17	3,77	27,54	14,51	306,95	38,17
180	12,23	3,99	32,94	27,72	302,46	56,06

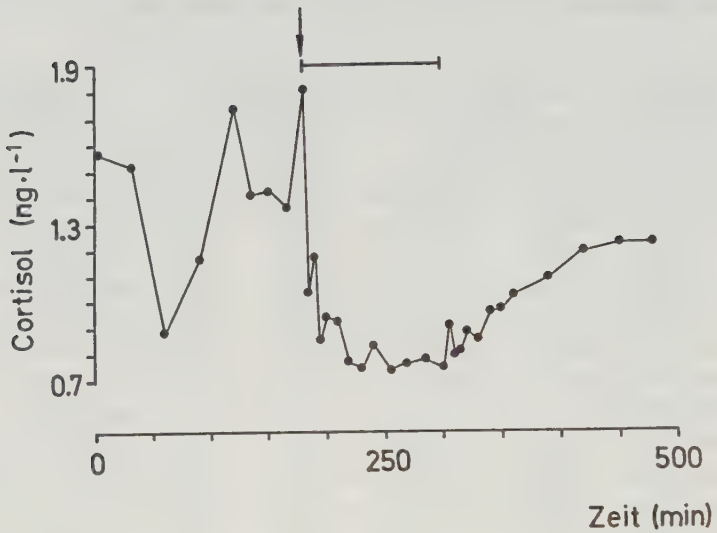


Abbildung 6:

Metyraponinfusion (180 - 300 min) bei hungernden Zwergziegen ($n = 4$): Mittlerer Konzentrationsverlauf von Cortisol im Blutplasma

— Metyraponinfusion; ↑ Startinjektion

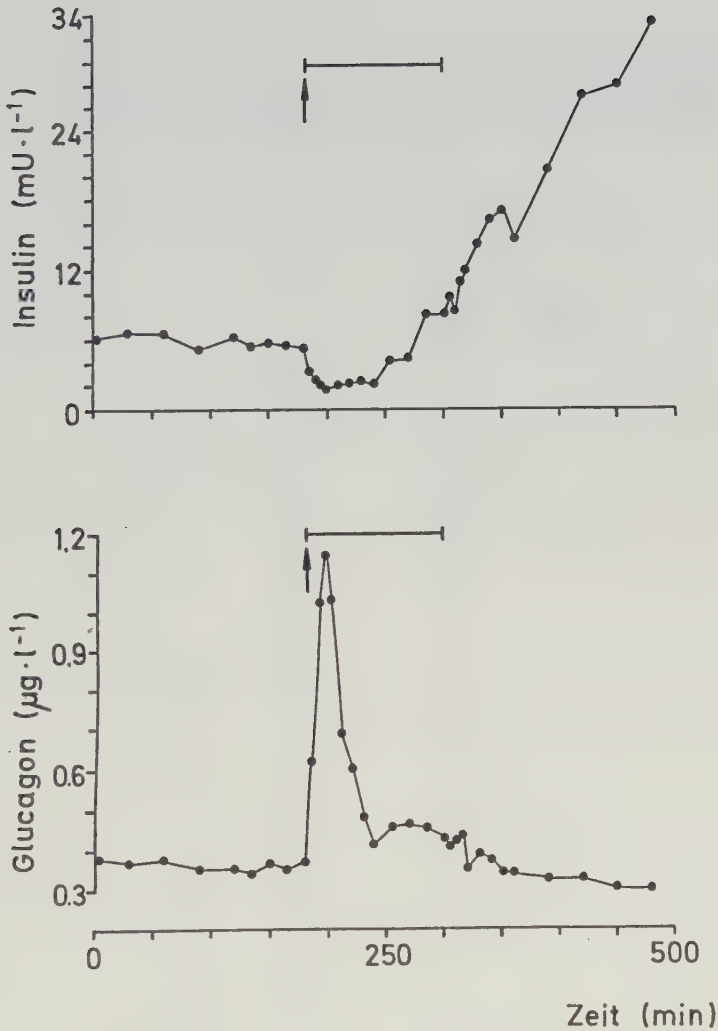


Abbildung 7:

Metyraponinfusion (180 - 300 min) bei hungernden Zwergziegen (n = 4): Mittlerer Konzentrationsverlauf von Insulin und Glucagon im Blutplasma

— Metyraponinfusion; ↑ Startinjektion

Tabelle 17:

Metyraponinfusion bei hungernden Zwergziegen (n = 4):
Mittlerer Verlauf des Insulin/Glucagon-Quotienten

Zeit [min]	I/G*	
	$\bar{x}$	s

Kontrollperiode:		
0	0,41	0,16
30	0,43	0,18
60	0,42	0,21
90	0,35	0,13
120	0,42	0,20
135	0,38	0,15
150	0,38	0,11
165	0,38	0,09
180	0,37	0,13
Infusionsphase:		
5	0,12	0,10
10	0,06	0,04
15	0,06	0,06
20	0,05	0,06
30	0,15	0,22
40	0,10	0,10
50	0,13	0,10
60	0,11	0,08
75	0,21	0,09
90	0,22	0,09
105	0,44	0,15
120	0,45	0,21
Erholungsphase:		
5	0,59	0,26
10	0,47	0,27
15	0,46	0,38
20	0,78	0,29
30	0,94	0,52
40	1,11	0,66
50	1,24	0,66
60	1,14	0,68
90	1,53	0,77
120	1,94	0,80
150	2,23	1,29
180	2,63	2,06

* Umrechnungsfaktoren für Insulin (1 mU = 6,95 pmol)
und Glucagon (1 ng = 0,29 pmol)

Die individuelle Variabilität des Insulinspiegels zu den einzelnen Meßzeiten ist während der Kontrollphase mit rund 30 % am geringsten, während der Metyraponinfusion mit rund 73 % dagegen am größten.

Eine sehr deutliche Reaktion auf die Metyraponapplikation zeigt sich bei Glucagon (Tab. 16 und Abb. 7). Ausgehend von einem mittleren Konzentrationsniveau von $362,73 \pm 11,70$ ng/l während der Kontrollphase kommt es mit Beginn der Metyraponinfusion (bzw. direkt nach der Startinjektion) zu einem überraschend schnellen Konzentrationsanstieg. So wird ein Maximum von 1.145 ng/l bereits nach 15 min p.i. erreicht. Die Glucagonwerte fallen allerdings auch sehr schnell wieder ab. So liegen sie gegen Ende der Metyraponinfusion mit rund 430 ng/l nur noch 20 % über dem Kontrollwert und gegen Ende der Erholungsphase mit rund 300 ng/l bereits 17 % unter dem Ausgangsniveau.

Auch beim Glucagon zeigen sich deutliche Unterschiede im individuellen Konzentrationsverhalten. So liegt der VK während der Kontrollphase durchschnittlich noch bei 14,1 %, erreicht aber während der Infusionsphase bereits 49,2 %.

Der molare Insulin/Glucagon-Quotient (Tab. 17) liegt während der Kontrollphase bei durchschnittlich 0,39, und unterscheidet sich damit nicht wesentlich von den in Tabelle 5 festgehaltenen hungertypischen Werten. Mit Beginn der Metyraponinfusion fällt er rasch (10 - 20 min p.i.) auf Werte, die deutlich unter 0.1 liegen, steigt dann aber wieder steil an. Gegen Ende der 120-minütigen Infusionsphase liegen die Werte bereits wieder so hoch wie zu Versuchsbeginn. Gegen Ende der 180-minütigen Erholungsphase liegt der Quotient mit einem Wert von 2,6 rund doppelt so hoch wie bei gefütterten Tieren und ein Ende des Anstieges des Quotienten ist nicht abzusehen. Insgesamt gesehen wird der Verlauf des

Quotienten gerade während der Anstiegsphase maßgeblich vom Konzentrationsverlauf des Insulins bestimmt (siehe auch Tabelle 16).

Die mittlere Glucosekonzentration beträgt während der Kontrollphase rund 3,34 mmol/l bei einer relativ geringen individuellen Variabilität von durchschnittlich 9,2 % (siehe Tab. 18 und Abb. 8). Auffallend ist, daß sich die hier vorgestellten hungertypischen Glucosewerte im Plasma doch deutlich von den in Tabelle 4 festgehaltenen Werten unterscheiden. Während der initialen Infusionsphase steigen die Glucosewerte schnell an und erreichen nach asymptotischen Verlauf bei 120 Minuten rund 8,80 mmol/l. Während der Erholungsphase bleibt der Glucosespiegel auf einem deutlich überhöhten Niveau von durchschnittlich $9,12 \pm 0,27$ mmol/l.

Die Konzentration der Freien Fettsäuren (Tab.18 und Abb. 8) ist bei hungernden Tieren erwartungsgemäß bereits während der Kontrollphase sehr hoch. Sie liegt im Mittel bei $1,37 \pm 0,14$ mmol/l. 15 Minuten nach Beginn der Metyraponinfusion zeigt sich ein weiterer deutlicher Konzentrationsanstieg, dessen Höhepunkt nach 40 min p.i. mit rund 2,50 mmol/l erreicht ist. Anschließend fällt die Konzentration exponentiell ab und erreicht am Ende der Erholungsphase mit rund 0,7 mmol/l ein Niveau, das ca. 50 % unter dem Mittelwert der Kontrollphase liegt.

Tabelle 18:

Metyraponinfusion bei hungernden Zwergziegen (n = 4):
Mittlere Konzentrationsverläufe von Glucose und FFS

Zeit [min]	Glucose [mmol/l]		FFS [mmol/l]	
	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s
Kontrollperiode:				
0	3,43	0,43	1,66	0,29
30	3,28	0,32	1,32	0,10
60	3,37	0,18	1,20	0,25
90	3,21	0,12	1,21	0,28
120	3,27	0,18	1,35	0,29
135	3,23	0,24	1,35	0,26
150	3,31	0,49	1,49	0,32
165	3,38	0,47	1,38	0,22
180	3,43	0,35	1,41	0,16
Infusionsphase:				
5	4,27	0,31	1,39	0,16
10	5,32	0,70	1,42	0,19
15	5,64	0,55	2,02	0,24
20	6,26	0,44	2,32	0,20
30	6,82	0,53	2,48	0,22
40	6,46	0,62	2,50	0,23
50	6,73	0,44	2,47	0,30
60	7,37	0,54	2,29	0,26
75	7,93	0,39	2,22	0,31
90	8,32	0,28	1,98	0,47
105	8,74	0,56	1,73	0,42
120	8,81	0,68	1,60	0,43
Erholungsphase:				
5	9,08	0,70	1,55	0,47
10	8,78	1,65	1,52	0,43
15	9,32	0,99	1,37	0,39
20	9,07	1,23	1,31	0,39
30	9,63	1,56	1,28	0,39
40	9,18	1,57	1,17	0,34
50	9,23	2,04	1,09	0,28
60	9,55	1,22	1,05	0,24
90	9,51	2,03	0,90	0,28
120	9,10	2,38	0,77	0,15
150	9,12	2,96	0,66	0,11
180	8,82	3,09	0,73	0,08

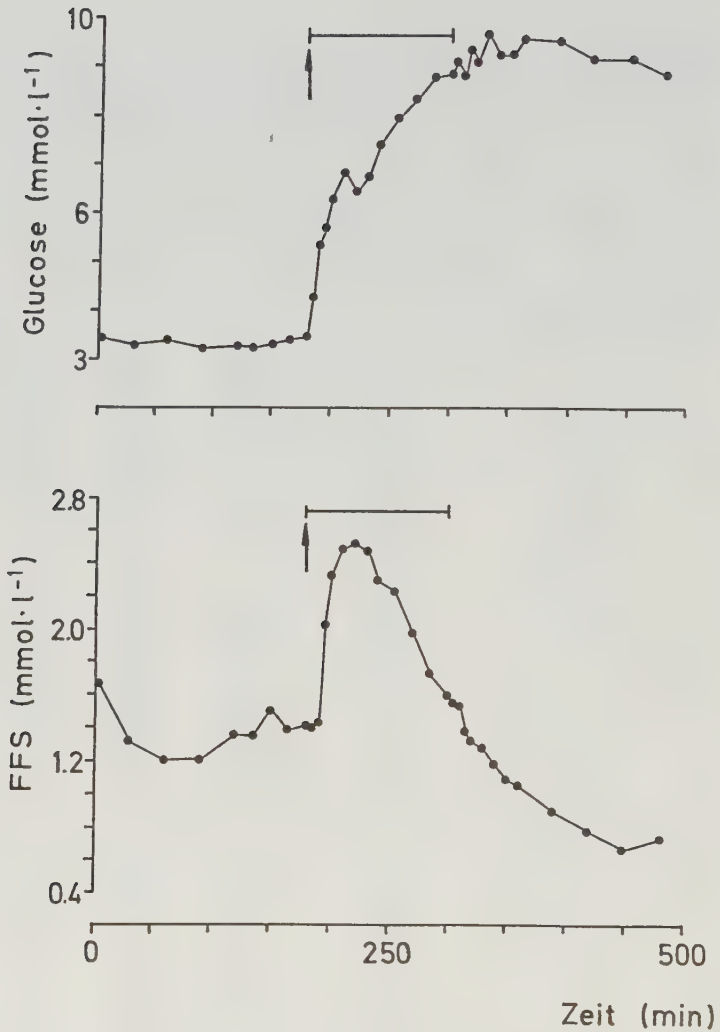


Abbildung 8:

Metyraponinfusion (180 - 300 min) bei hungernden Zwergziegen (n = 4): Mittlerer Konzentrationsverlauf von Glucose und FFS im Blutplasma

— Metyraponinfusion; ↑ Startinjektion

4.4.2. Auswirkungen auf den Glucoseumsatz

In Tabelle 19 und Abb. 9 ist der mittlere Glucoseumsatz bzw. Glucoseeintritt als tracerspezifischer irreversibler Verlust (IRL) und das mittlere Lactat/Alanin-Recycling als Differenz der beiden IRL vor, während und nach einer zweistündigen Metyraponinfusion dargestellt.

Ausgehend von der Kontrollperiode, für die Glucoseumsatzraten von $0,721 \text{ IRL}_{\text{er}}$ bzw. $0,716 \text{ IRL}_{14\text{c}}$ und ein vernachlässigbar kleines Recycling von $0,006 \text{ mmol/h} \cdot \text{kg}^{0,75}$ errechnet wurden, zeigt sich in Analogie zum Verlauf des Glucosespiegels (siehe Abb. 8) mit Beginn der Metyraponinfusionsphase ein plötzlicher asymptotischer Anstieg der beiden IRL auf ein Plateau von rund $1,5$ bzw. $1,4 \text{ mmol/h} \cdot \text{kg}^{0,75}$, das während der ersten 90 Minuten der Erholungsphase weitgehend bestehen bleibt. Das vergleichsweise hohe Lactat/Alanin-Recycling von rund $0,1 \text{ mmol/h} \cdot \text{kg}^{0,75}$ insbesondere während dieser Plateauphase, läßt vermuten, daß eine Zunahme der Gluconeogenese sehr maßgeblich an dieser Verdoppelung der Glucoseeintrittsraten beteiligt ist. Während der letzten 90 Minuten der Erholungsphase sinken die beiden tracerspezifischen Glucoseeintrittsraten wieder langsam ab, liegen aber am Ende der Erholungsphase ($t = 400 \text{ min}$) mit $1,249 \text{ (IRL}_{\text{er}})$ bzw. $1,194 \text{ (IRL}_{14\text{c}})$ $\text{mmol/h} \cdot \text{kg}^{0,75}$ immer noch um ca. 70 % über dem Ausgangsniveau.

Tabelle 19:

Tracerspezifischer Glucoseumsatz (berechnet als IRL_{5T} bzw. IRL_{14C}) sowie Laktat/Alanin-Recycling vor, während und nach einer Metyraponinfusion bei hungernden Zwergziegen (n = 4)

Zeit [min]	IRL/6T		IRL/14C		Laktat/Alanin- Recycling	
	[mmol/h·kg ^{0,75}]					
	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	% ^a
Kontrollwert: ^b	0,721	0,120	0,716	0,123	0,006	0,8
Infusionsphase:						
5	0,894	0,079	0,859	0,073	0,036	4,0
10	0,878	0,198	0,854	0,186	0,018	2,1
15	1,081	0,180	1,043	0,169	0,038	3,5
20	1,160	0,105	1,105	0,090	0,055	4,7
30	1,228	0,044	1,178	0,030	0,050	4,1
40	1,220	0,091	1,180	0,087	0,040	3,3
50	1,204	0,114	1,166	0,116	0,039	3,2
60	1,221	0,183	1,176	0,167	0,046	3,7
75	1,352	0,175	1,298	0,170	0,055	4,0
90	1,439	0,184	1,391	0,199	0,049	3,4
105	1,349	0,193	1,284	0,176	0,065	4,8
120	1,473	0,232	1,387	0,214	0,086	5,8
Erholungsphase:						
5	1,456	0,300	1,375	0,276	0,082	5,6
10	1,500	0,355	1,412	0,322	0,089	5,9
15	1,515	0,300	1,430	0,265	0,085	5,6
20	1,523	0,267	1,444	0,248	0,079	5,2
30	1,487	0,432	1,397	0,383	0,090	6,1
40	1,524	0,477	1,430	0,418	0,094	6,2
50	1,400	0,513	1,319	0,465	0,080	5,7
60	1,502	0,246	1,436	0,214	0,066	4,4
75	1,363	0,502	1,302	0,465	0,061	4,5
90	1,471	0,365	1,395	0,335	0,076	5,2
105	1,420	0,326	1,351	0,304	0,069	4,8
120	1,374	0,395	1,304	0,373	0,069	5,0
150	1,229	0,497	1,174	0,467	0,055	4,5
180	1,249	0,390	1,194	0,387	0,055	4,4

a) % Angabe bezogen auf IRL_{5T}

b) Kontrollwert: berechnet aus SA_{plateau} (t = 135 - 180 min; n = 4)

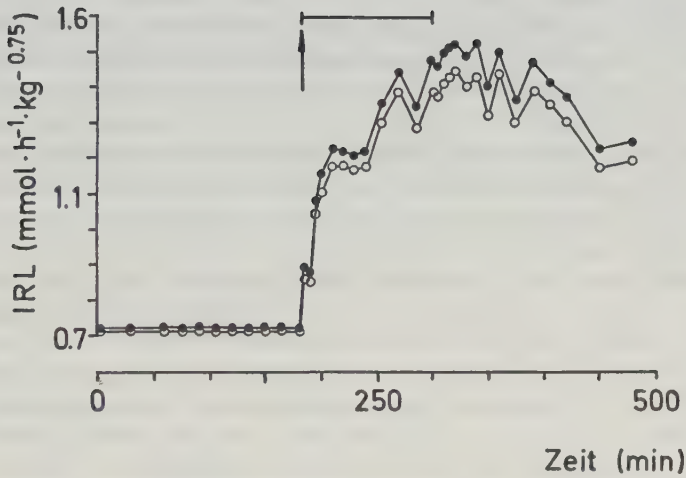


Abbildung 9:

Metyraponinfusion (180 - 300 min) bei hungernden Zwergziegen ($n = 4$): Mittlerer Verlauf des tracerspezifischen Glucoseumsatzes (berechnet als IRL_{6T} ● bzw. IRL_{14C} ○)

— Metyraponinfusion; ↑ Startinjektion

4.5. Somatostatininfusion bei hungernden Zwergziegen

4.5.1. Auswirkungen auf die Konzentrationsverläufe von Energiemetaboliten (Glucose, FFS) und Stoffwechselhormonen (Cortisol, Insulin, Glucagon) im Blutplasma

In den Tabellen 20 bis 23 und Abbildungen 10 bis 13 sind die mittleren Konzentrationsverläufe der Stoffwechselhormone Insulin, Glucagon und Cortisol sowie der Energiemetaboliten Glucose und Freie Fettsäuren und der mittlere Verlauf des molaren Insulin/Glucagon-Quotienten vor, während und nach einer 100-minütigen Somatostatininfusion bei hungernden Tieren dargestellt.

Danach sind die mittleren Insulinwerte (Tab. 20 und Abb. 10) der hungernden Tiere während der Kontrollphase mit $8,49 \pm 0,64$ mU/l erwartungsgemäß niedrig. Das Insuliniveau dieser Kontrollversuche unterschied sich aber von dem des Kontrollabschnittes der Metyraponversuche (siehe 4.4.). Dort lag der hungertypische mittlere Insulinspiegel noch rund 30 % niedriger.

Der experimentelle Effekt der Somatostatininfusion auf die pankreatischen Hormone macht sich beim bereits hungerbedingt deutlich erniedrigten Insulinspiegel daran erkennbar, daß die Werte nur noch mäßig, und zwar auf durchschnittlich 5,20 mU/l absinken.

Während der Erholungsphase steigt die Insulinkonzentration wieder langsam an und erreicht überraschenderweise am Ende dieses Versuchsabschnittes mit 13,41 mU/l bei $t = 380$ min ein Niveau, das rund 58 % über der Ausgangssituation liegt.

Der individuelle Variationskoeffizient ist während der drei Versuchsabschnitte verhältnismäßig hoch. Er beträgt während der Kontrollphase durchschnittlich 49,8 %, während der Infusionsphase 64,8 % und während der Erholungsphase 58,9 %.

Die Glucagonkonzentration (Tab. 20 und Abb. 10) liegt während der Kontrollphase im Mittel bei rund $292,39 \pm 15,39$ ng/l und ist damit deutlich niedriger als z.B. während der Kontrollphase der Metyrapon-Versuchsreihe (siehe Tabelle 16). Hier lag die mittlere hungertypische Glucagonkonzentration bei rund 360 ng/l. Gründe für diese Unterschiede in der Glucagon- aber auch in der Insulinkonzentration der hier und in Abschnitt 4.4. wiedergegebenen Kontrollmessungen lassen sich auf Anstieg nicht erkennen.

Mit Beginn der Somatostatinfusion erfährt der Glucagonspiegel erwartungsgemäß eine rasche Absenkung, die zwischen 60 - 100 min p.i. bei rund 30 % liegt. Innerhalb der Erholungsphase steigen die Werte dann wieder bis auf das Ausgangsniveau an, bzw. auf Werte, die leicht darüberliegen.

Der molare Insulin/Glucagon-Quotient (siehe Tab. 21) beträgt während der Kontrollphase durchschnittlich $0,74 \pm 0,05$, fällt während der Infusion etwa auf die Hälfte ab und steigt dann während der Erholungsphase bis auf das Doppelte der Kontrollphase an.

Die mittlere Cortisolkonzentration (siehe Tab. 20 und Abb. 11) weist während der Kontrollphase erhebliche Schwankungen auf mit Extremwerten, die bei 13,9 bzw. 30,2 ng/l liegen. Im Mittel liegt die hungertypische Cortisolkonzentration bei $19,72 \pm 5,88$ ng/l und unterscheidet sich damit ebenso wie Insulin und Glucagon von den in Tabelle 16 bereits festgehaltenen hungertypischen Werten.

Tabelle 20:

Somatostatininfusion bei hungernden Zwergziegen (n = 4): Mittlere Konzentrationsverläufe von Insulin, Glucagon und Cortisol

Zeit [min]	Insulin [mU/l]		Glucagon [ng/l]		Cortisol [ng/l]	
	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s
Kontrollperiode:						
0	9,21	4,41	301,01	44,37	18,52	10,48
30	8,62	4,55	312,99	54,67	16,19	12,29
60	9,46	3,67	297,91	34,51	14,61	10,98
75	9,14	3,31	312,51	76,15	26,84	28,06
90	10,06	7,34	305,36	43,11	29,81	38,47
105	9,60	4,63	294,82	50,32	30,15	35,12
120	9,08	3,89	288,17	43,31	20,36	19,10
135	8,56	4,25	284,36	29,25	19,16	12,99
150	8,55	4,93	273,60	34,75	21,28	6,09
165	8,08	3,63	278,01	43,25	15,98	7,12
180	8,00	4,45	267,52	38,02	13,88	7,83
Infusionsphase:						
5	6,19	3,49	245,04	41,35	17,73	12,00
10	6,22	3,37	227,51	24,45	16,53	10,36
15	5,51	3,43	214,12	30,61	12,29	6,94
20	6,13	4,14	241,43	34,37	9,77	5,58
30	5,24	3,26	226,26	34,86	7,93	4,59
40	5,07	3,63	219,77	27,22	8,84	4,47
50	5,28	3,27	233,41	24,56	9,34	6,49
60	5,41	3,73	214,59	35,59	12,95	9,84
75	5,53	3,52	220,92	41,69	16,55	9,08
90	5,51	3,85	171,21	81,33	18,45	8,52
100	5,20	3,85	208,40	39,44	23,96	2,84
Erholungsphase:						
5	5,69	4,03	225,36	51,01	27,13	7,93
10	6,94	5,56	239,90	36,59	28,03	9,27
15	9,15	8,28	250,85	35,75	35,29	9,10
20	9,61	7,99	252,88	34,28	40,35	10,79
30	10,89	9,00	286,94	53,94	42,30	3,46
45	11,69	7,64	285,50	65,30	48,65	23,53
60	12,81	5,82	278,44	47,98	44,25	24,56
75	12,30	4,66	278,61	50,46	39,35	18,82
90	14,10	4,19	295,84	73,11	28,78	17,50
120	11,60	1,11	295,90	57,03	22,50	13,81
150	12,55	3,12	318,85	88,01	19,46	10,98
180	13,41	3,08	326,33	59,67	13,87	8,29

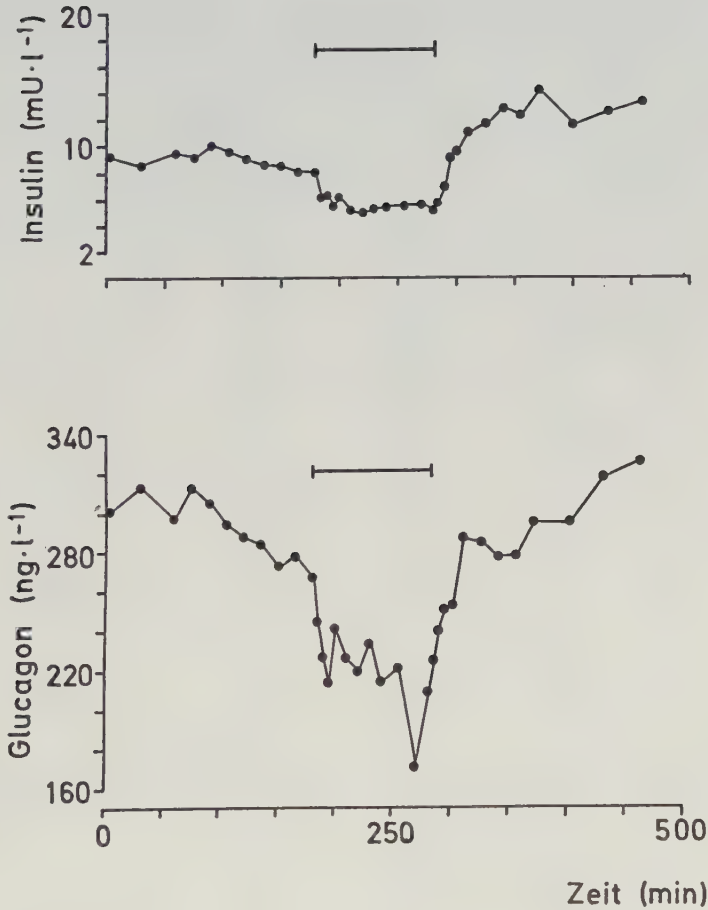


Abbildung 10:

Somatostatininfusion (180 - 280 min) bei hungernden Zwergziegen (n = 4): Mittlerer Konzentrationsverlauf von Insulin und Glucagon im Blutplasma

— Somatostatininfusion

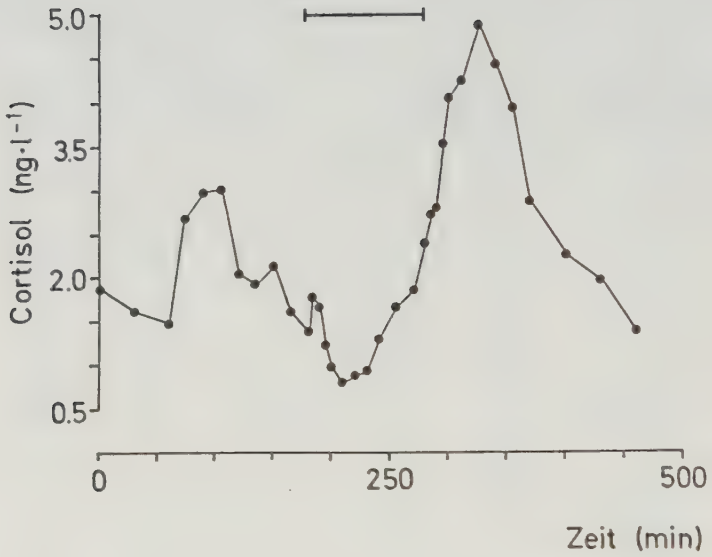


Abbildung 11:

Somatostatininfusion (180 - 280 min) bei hungernden Zwergziegen ($n = 4$): Mittlerer Konzentrationsverlauf von Cortisol im Blutplasma

— Somatostatininfusion

Tabelle 21:

Somatostatininfusion der hungernden Zwergziegen (n = 4): Mittlerer Verlauf des Insulin/Glucagon-Quotienten

Zeit [min]	I/G*	
	$\bar{x}$	s
Kontrollperiode:		
0	0,45	0,73
30	0,40	0,68
60	0,52	0,77
75	0,57	0,70
90	0,39	0,80
105	0,35	0,83
120	0,57	0,76
135	0,46	0,72
150	0,50	0,77
165	0,51	0,68
180	0,48	0,70
Infusionsphase:		
5	0,40	0,63
10	0,28	0,67
15	0,35	0,62
20	0,32	0,58
30	0,28	0,53
40	0,31	0,52
50	0,25	0,53
60	0,35	0,57
75	0,34	0,57
90	0,41	1,10
100	0,37	0,55
Erholungsphase:		
5	0,45	0,56
10	0,39	0,66
15	0,41	0,83
20	0,46	0,88
30	0,44	0,90
45	0,71	1,02
60	0,81	1,11
75	0,72	1,08
90	1,14	1,16
120	0,72	0,97
150	1,03	0,96
180	1,13	1,01

* Umrechnungsfaktoren für Insulin (1 mU = 6,95 pmol) und Glucagon (1 ng = 0,29 pmol)

Auffallend groß ist (VK z.T. > 100 %) auch die individuelle Variabilität zwischen den einzelnen Probeentnahmezeiten der Kontrollphase.

Überraschend ist der Verlauf der Cortisolkonzentration im zweiten und dritten Versuchsabschnitt. So ist ein deutlicher Abfall des Cortisols (z.B. 60 % nach 30 min) während der Somatostatininfusion und ein überkompensatorischer Anstieg (+ 147 % nach 45 min) während der Erholungsphase zu beobachten. Gegen Ende der 180-minütigen Erholungsphase hat der Cortisolspiegel jedoch bereits wieder das Ausgangsniveau bzw. darunterliegende Werte erreicht.

Beim Glucosespiegel (Tab. 22 und Abb. 12), der während der Kontrollphase im Mittel bei 3.18 ± 0.05 mmol/l liegt, zeigt sich ein mäßiger Abfall auf Werte knapp unter 3,00 mmol/l im Zeitraum 10 bis 60 Minuten nach Beginn der Somatostatininfusion. Bereits gegen Ende der Infusion und besonders deutlich während der Erholungsphase steigt die Glucosekonzentration jedoch wieder an und liegt schließlich 28,2 % (zwischen $t = 295 - 340$ min) bzw. 17,6 % (Versuchsende) über dem hungertypischen Ausgangsniveau. Insgesamt gesehen zeigt der Glucosekonzentrationsverlauf während des zweiten und dritten Versuchsabschnittes sehr viel Ähnlichkeit mit dem Verlauf der Cortisolkonzentration (siehe Abb. 16).

Die mittlere Konzentration der Freien Fettsäuren liegt während der Kontrollphase erwartungsgemäß hoch, und zwar bei $1,36 \pm 0,15$ mmol/l (siehe Tab. 22 und Abb. 12). Während der Somatostatininfusion zeigt sich zunächst rasch ein leichter Konzentrationsabfall (27 % bei $t = 190$ min), der rund 50 Minuten anhält. Anschließend erfolgt wieder ein rascher Konzentrationsanstieg auf ein Maximum (zwischen $t = 290 - 310$), das rund 28 % über dem Kontrollwert liegt. Gegen Ende der Erholungsphase pendeln sich die Werte wieder im hungertypischen Normalbereich (1,40 mmol/l) ein.

Tabelle 22:

Somatostatininfusion bei hungernden Zwergziegen (n = 4): Mittlere Konzentrationsverläufe von Glucose und FFS

Zeit [min]	Glucose [mmol/l]		FFS [mmol/l]	
	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s
Kontrollperiode:				
0	3,14	0,20	1,73	0,24
30	3,15	0,31	1,40	0,17
60	3,13	0,33	1,24	0,14
75	3,23	0,52	1,41	0,22
90	3,18	0,50	1,49	0,31
105	3,17	0,39	1,36	0,20
120	3,23	0,31	1,24	0,45
135	3,17	0,33	1,26	0,51
150	3,28	0,55	1,33	0,43
165	3,12	0,31	1,27	0,49
180	3,18	0,37	1,23	0,33
Infusionsphase:				
5	3,08	0,39	1,13	0,29
10	2,90	0,37	0,99	0,29
15	3,00	0,33	1,05	0,29
20	2,89	0,33	1,10	0,41
30	2,96	0,51	1,15	0,43
40	3,03	0,61	1,17	0,39
50	2,98	0,68	1,16	0,47
60	2,97	0,88	1,26	0,44
75	3,16	1,22	1,38	0,56
90	3,20	1,49	1,48	0,57
100	3,31	1,59	1,63	0,65
Erholungsphase:				
5	3,50	1,63	1,68	0,64
10	3,85	1,36	1,76	0,62
15	4,14	1,16	1,76	0,72
20	4,13	1,20	1,71	0,73
30	3,95	0,96	1,71	0,88
45	4,01	0,83	1,55	0,96
60	4,16	0,68	1,45	0,84
75	3,90	0,47	1,41	0,58
90	3,85	0,39	1,21	0,43
120	3,71	0,24	1,11	0,29
150	3,78	0,31	1,49	0,32
180	3,74	0,36	1,43	0,19

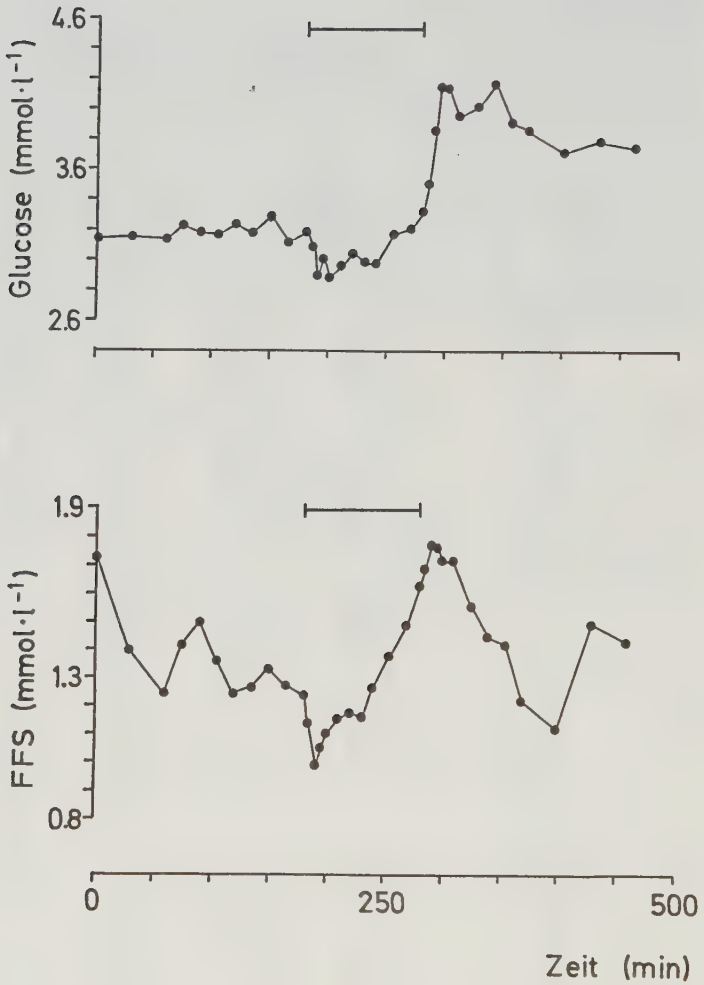


Abbildung 12:

Somatostatininfusion (180 - 280 min) bei hungernden Zwergziegen (n = 4): Mittlerer Konzentrationsverlauf von Glucose und FFS im Blutplasma

— Somatostatininfusion

4.5.2. Auswirkungen auf den Glucoseumsatz

In Tabelle 23 und Abb. 13 ist der mittlere Glucoseumsatz bzw. Glucoseeintritt als tracerspezifischer irreversibler Verlust (IRL) und das mittlere Lactat/Alanin-Recycling als Differenz der beiden IRL vor, während und nach einer Somatostatininfusion dargestellt.

Danach wurden für die Kontrollphase ein IRL_{0T} von 0,695 und ein IRL_{14c} von 0,723 mmol/h·kg^{0,75} berechnet. Aufgrund der negativen Differenz zwischen den beiden IRL (siehe Tabelle 23) muß davon ausgegangen werden, daß kein Lactat/Alanin-Recycling auftritt. Dies überrascht, aber an dieser Situation ändert sich auch während und nach der Somatostatininfusion nichts.

Während der ersten 30 Minuten der Somatostatininfusion nimmt der tracerspezifische Glucoseumsatz jeweils um rund 15 % ab. Er steigt aber dann insbesondere während der ersten 30 Minuten der Erholungsphase kurzfristig auf ein Maximum an, das rund 16 % (IRL_{0T}) bzw. 12 % (IRL_{14c}) über dem Ausgangswert liegt, und normalisiert sich anschließend wieder.

Tabelle 23:

Tracerspezifischer Glucoseumsatz (berechnet als IRL_{6T} bzw. IRL_{14C}) sowie Lactat/Alanin-Recycling vor, während und nach einer Somatostatininfusion bei hungernden Zwergziegen (n = 4)

Zeit [min]	IRL/6T		IRL/14C		Laktat/Alanin- Recycling	
	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	% ^a

Kontrollwert: ^b	0,695	0,153	0,723	0,153	-0,028	-4,0
Infusionsphase:						
5	0,670	0,070	0,698	0,062	-0,029	-4,3
10	0,677	0,048	0,685	0,051	-0,008	-1,2
15	0,639	0,065	0,662	0,053	-0,022	-3,5
20	0,666	0,033	0,683	0,035	-0,017	-2,5
30	0,598	0,088	0,611	0,087	-0,013	-2,2
40	0,622	0,039	0,634	0,033	-0,012	-1,9
50	0,628	0,111	0,629	0,113	0,000	0,0
60	0,633	0,139	0,639	0,128	-0,007	-1,1
75	0,676	0,163	0,704	0,143	-0,028	-4,1
90	0,668	0,186	0,663	0,189	0,005	0,7
100	0,657	0,228	0,660	0,221	-0,002	-0,4
Erholungsphase:						
5	0,745	0,188	0,739	0,176	0,006	0,8
10	0,736	0,229	0,735	0,202	0,000	0,0
15	0,803	0,139	0,805	0,119	-0,002	-0,3
20	0,757	0,200	0,733	0,166	0,023	3,1
30	0,807	0,077	0,811	0,053	-0,005	-0,6
45	0,759	0,100	0,763	0,053	-0,004	-0,5
60	0,723	0,060	0,711	0,040	0,012	1,6
75	0,729	0,090	0,731	0,039	-0,002	-0,3
90	0,713	0,101	0,715	0,051	-0,002	-0,3
120	0,668	0,062	0,674	0,022	-0,006	-0,8
150	0,726	0,104	0,728	0,087	-0,001	-0,2
180	0,713	0,088	0,715	0,075	-0,002	-0,3

a) % Angabe bezogen auf IRL_{6T}

b) Kontrollwert: berechnet aus SA_{plateau} (t = 135 - 180 min; n = 4)

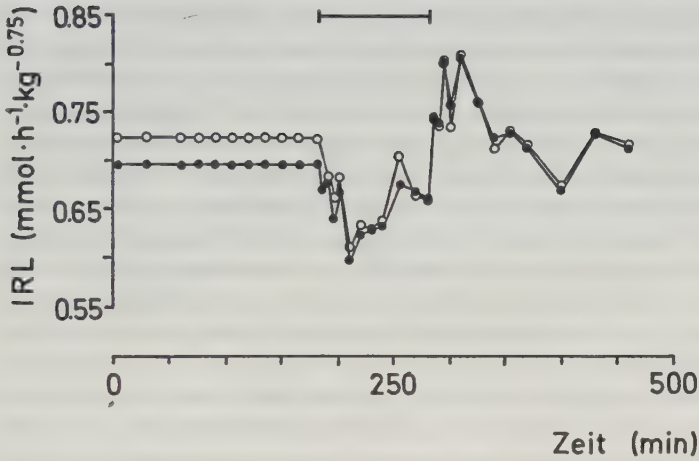


Abbildung 13:

Somatostatininfusion (180 - 280 min) bei hungrigen Zwergziegen (n = 4): Mittlerer Verlauf des tracerspezifischen Glucoseumsatzes (berechnet als IRL_{67} ● bzw. IRL_{140} ○)

— Somatostatininfusion

5. Diskussion

5.1. Zur hormonalen Situation im Hungerzustand

5.1.1. Basale Hormonspiegel im Blutplasma

In den vorliegenden Untersuchungen ergab sich nach 72 stündigem Futterentzug ein Konzentrationsabfall für Insulin von rund 50 %. Dies stimmt mit den Ergebnissen anderer Autoren überein, die z.B. bei Ziegen (Stangassinger, 1986; Sandner, 1987) und Schafen, oder Rindern (Brockman, 1978; Trenkle, 1981; McDowell, 1983) ebenfalls einen deutlich herabgesetzten Plasmainsulinspiegel feststellten. Als Ursache für diese Hypoinsulinämie, die für alle katabolen Stoffwechselsituationen mit anhaltender Mobilisierung von Körperreserven typisch ist, so z.B. auch für die frühe Laktationsphase bei der Hochleistungskuh (z.B. Giesecke et al., 1987), können prinzipiell eine verminderte Sekretionsleistung der β -Zelle und/oder ein verstärkter Abbau von Insulin in Frage kommen. Letztere Annahme bestätigen Untersuchungen von Brockman & Bergman (1975), die bei hungrigen Schafen einen verstärkten Insulinabbau über die Leber feststellen konnten. Auf Grund neuerer Untersuchungen ebenfalls an Zwergziegen (Stangassinger et al., 1987) muß man davon ausgehen, daß zwar die Sekretionsleistung der β -Zelle im Hunger erheblich eingeschränkt, die Insulin-Clearance jedoch erniedrigt ist. Letzteres erscheint auch wahrscheinlicher, wenn man berücksichtigt, daß die Insulinelimination maßgeblich von der Intensität und dem Umfang der Rezeptorbindung im Zielgewebe beeinflußt wird, und diese Rezeptorbindung im Hungerzustand bekanntermaßen erheblich eingeschränkt ist (Stangassinger et al., 1987).

Beim Glucagon zeichnete sich im Hungerzustand eher ein leichter Konzentrationsanstieg ab. Dies deckt sich auch mit Befunden von Sandner (1987), die ebenfalls an

Zwergziegen erstellt wurden. Das Zustandekommen einer überraschend hohen individuellen Variabilität bei der Ermittlung eines gruppenrelevanten Mittelwertes für dieses Hormon wird verständlich, wenn man berücksichtigt, daß die bisherigen Befunde zum Verhalten der Glucagonkonzentration im Hunger recht unterschiedlich z.T. sogar gegensätzlich, sind. So berichten einzelne Autoren von einem unveränderten Glucagonspiegel (McDowell, 1983), andere von einem Glucagonanstieg (Sandner, 1987) und wieder andere sogar von einem Konzentrationsabfall im Hungerzustand (Trenkle, 1981; Brockman, 1978). Offensichtlich existiert im Hungerzustand kein besonderer Bedarf, den Glucagonspiegel gegenüber dem Normalzustand wesentlich zu verändern. Wichtig scheint in jedem Fall die Aufrechterhaltung einer basalen Glucagonsekretion zu sein. Selektiver Glucagonmangel, experimentell induziert z.B. bei Mensch und Hund (Altszuler et al., 1976; Cherrington et al., 1976; Lickley et al., 1979), resultierte in milder Hypoglykämie und fortgesetzter Unterdrückung der Glucoseproduktion. Die Mobilisierung von Energiesubstraten aus den Depots, auch für eine partielle synthetische Verwertung in der Gluconeogenese, scheint im wesentlichen über eine deutliche Abnahme des Insulin/Glucagon-Quotienten reguliert zu werden, wobei das Zustandekommen dieser Veränderung hauptsächlich über die massive Insulinabnahme (s.o.) reguliert wird.

Beim Cortisol zeichnet sich im Hunger ebenfalls ein Konzentrationsanstieg im Plasma ab, allerdings bei sehr großer individueller Variabilität. Eine Bestätigung finden diese Ergebnisse durch die Untersuchungen an hungernden Kühen (Trenkle, 1981) und Schafen (McDowell, 1983; Brockman, 1986), bei denen ebenfalls ein Konzentrationsanstieg festgestellt werden konnte.

Insgesamt gesehen stimmt die hier beschriebene hormonale Situation von hungernden Zwergziegen mit der allgemein akzeptierten Vorstellung überein, die besagt,

daß in einem Stoffwechselzustand, in dem der Nährstoffbedarf ausschließlich über endogene Depots gedeckt werden muß, Hormone mit anaboler Wirkung (hier: Insulin) gegenüber denen mit kataboler Wirkung (hier: Glucagon, Cortisol) zurückgedrängt werden müssen.

5.1.2. Zur Stimulierbarkeit der Insulinsekretion

Die Fähigkeit eines Individuums zur kurzfristigen Anpassung an hohe exogene Glucosezufuhren kann mit Hilfe des sogenannten Glucosetoleranztestes beurteilt werden (Shreeve, 1974). Nach intravenöser oder oraler Glucosezufuhr wird der Verlauf der Plasmaglukosekonzentration über einen bestimmten Zeitraum verfolgt, wobei die Geschwindigkeit der Glucoseelimination, darstellbar mit Hilfe der Halbwertszeit oder der Eliminationskonstanten k , sehr maßgeblich von der Insulinbereitstellung (β -Zellempfindlichkeit für Glucose) und von der Insulinwirkung (Insulinempfindlichkeit) an den Zielgeweben abhängt. Wertet man die Häufigkeit seiner Anwendung als ein Indiz, so gilt die Eignung des Glucosetoleranztestes zu Charakterisierung bestimmter Stoffwechselzustände (Peruche, 1981; Stangassinger et al., 1982; Stangassinger, 1985; Thevis, 1983; Veitinger, 1983) auch bei Wiederkäuern als gesichert.

Die vorliegend beschriebene Verschlechterung der Glucosetoleranz, sowie die verzögerte und reprimierte Insulinsekretion bei hungernden Tieren ist erwartungsgemäß. Ähnliche Veränderungen wurden ebenfalls an hungernden Zwergziegen (Beck et al., 1985; Stangassinger, 1985; Stangassinger et al., 1987) oder an laktierenden Rindern (Giesecke et al., 1987) beobachtet.

Um zusätzliche Informationen über die Ansprechbarkeit der β -Zellen des Pankreas durch Glucose und über die Insulinempfindlichkeit des hungernden Organismus zu erhalten, wurde in der vorliegenden Untersuchung ein er-

weiterter Glucosetoleranztest mit einer 2. Glucosebelastung im Abstand 40, 90 bzw. 180 Minuten zur 1. Injektion sowie eine Tolbutamidinjektion durchgeführt.

Im Zusammenhang mit der zweimaligen, aufeinanderfolgenden Glucoseapplikation gilt folgendes festzuhalten.

Der stimulierende Effekt von Glucose auf die Insulinfreisetzung in den β -Zellen des Pankreas ist von komplexer Natur (siehe Ashcroft, 1980). So ist Glucose aber zusätzlich zu ihrem auslösenden Effekt auch in der Lage, zeitabhängig inhibitorische oder stimulierende Effekte auszulösen, die dann die β -Zell-Antwort bei nachfolgenden Stimulationen modulieren können. Das heißt, die Insulinfreisetzung mit Glucose hinterläßt einen sogenannten "Memory-Effekt" in der β -Zelle, der diese in ihrer nachfolgenden Empfindlichkeit über eine bestimmte Zeit hinweg tiefgreifend beeinflussen kann. Derartige Befunde wurden bisher an isolierten β -Zellen von Ratten, am perfundierten Pankreas von Ratte und Mensch sowie in vivo am Menschen erhoben (für eine Übersicht siehe Efendic et al., 1979).

Die vorliegende Untersuchung zeigt nun unabhängig vom zeitlichen Abstand (40, 90, 180 Minuten) der 2. zur 1. Injektion bei hungernden Tieren eine Zunahme der Insulinsekretion jeweils bei der wiederholten Glucoseapplikation. Die Insulinmaxima der gefütterten Tiere werden jedoch auch mit dieser Zunahme nicht oder nur annähernd erreicht. Bei gefütterten Tieren deutet sich nach einer zweiten Stimulation ebenfalls bei den Abständen 40 und 90 Minuten eine Zunahme bzw. sogar eine zur 1. Glucoseinjektion geringgradig verminderte Insulinantwort bei einem zeitlichen Abstand von 180 Minuten an. Ergebnisse aus in vitro Experimenten am Rattenpankreas (Grill et al., 1978) lassen vermuten, daß der potenzierende Effekt der Glucose eine Folge ihrer Verstoffwechselung in der β -Zelle darstellt, da einerseits Mannoheptulose als Inhibitor der enzymatischen Glucosephosphorylierung, diese Aktion blockieren konnte und andererseits D-Gly-

cerinaldehyd, ein Metabolit, die Glucosewirkung ersetzen konnte. Man muß demnach davon ausgehen, daß bei hungernden Tieren nach der 1. Injektion über die gestiegene Glucoseverfügbarkeit und die Anhäufung von Glucosemetaboliten in der β -Zelle und dem dadurch verbesserten Ca^{2+} -Influx in die Zelle nachhaltige Verbesserungen eingeleitet wurden, die die Insulinfreisetzung und/oder die Insulinbiosynthese betreffen. Dadurch werden diese Funktionen wieder annähernd auf den Stand gefütterter Tiere angehoben. So könnte z.B. über eine durch Glucosemetabolite stimulierte Phosphorylierung von Membranproteinen die Membran-Membran-Interaktionen bei der Insulin-Exozytose verbessert werden. Die Stimulierung der Proteinphosphorylierung könnte aber auch unter Einbeziehung von Proteinkinasen eine Verbesserung der Insulinbiosynthese zur Folge haben (Für eine Übersicht siehe Ashcroft, 1980).

Die zweite Möglichkeit, mit der die Ansprechbarkeit der Insulinsekretion getestet werden sollte, war die intravenöse Injektion von Tolbutamid, einem Sulfonylharnstoff, der bereits 1957 als der erste hypoglykämische Wirkstoff in die Diabetes mellitus-Therapie eingeführt worden war. Tolbutamid bewirkt, wie auch eine Reihe anderer Sulfonylharnstoff-Verbindungen, ein Ansteigen der Insulinkonzentration im Plasma und als Folge davon ein Absinken der Glucosekonzentration (Georg et al., 1971; Ganda et al., 1975; Hellman, 1981; Jackson & Bressler, 1981). Diese Effekte waren in der vorliegenden Untersuchung bei beiden Stoffwechselzuständen mehr oder minder deutlich ausgeprägt festzustellen. Was die Höhe der jeweiligen Insulinantwort betrifft, so waren die individuellen Reaktionsmuster bei beiden Stoffwechselzuständen sehr unterschiedlich. So liegt das höchste bei einem gefütterten Tier gemessene Insulinmaximum von 281,86 mU/l weit über den von anderen Autoren nach Tolbutamidinjektion festgestellten Insulinmaxima. Sasaki et al. (1983) konnten an Schafen

bei gleicher Dosierung (20 mg/kg KGW) maximale Insulinwerte von etwa 80 mU/l messen. Bei Versuchen am Menschen mit allerdings etwas niedriger Dosierung (5,5 - 10 mg/kg KGW) lag der maximale Insulinstieg ebenfalls in dieser Größenordnung (Jackson & Bressler, 1981). Bei den vorliegenden Versuchen wurde eine dementsprechend niedrige Insulinreaktion nur bei gefütterten Tieren mit geringem Reaktionsverhalten bzw. bei hungernden Tieren mit hohem Reaktionsverhalten gemessen. Legt man bei der Interpretation der hohen Variabilität der Tolbutamid-induzierten Insulinsekretion die Befunde von Sasaki et al. (1983) zu Grunde, die eine partielle Hemmung der Tolbutamid-induzierten Insulinantwort durch Streß feststellen konnten, so würde dies bedeuten, daß die für diese Versuche eingesetzten Ziegen während des Tests unterschiedlichen Streßbelastungen ausgesetzt waren. Eindeutige, äußerlich erkennbare Anzeichen hierfür waren jedoch nicht vorhanden.

Insgesamt gesehen bestätigte sich aber auch bei diesem Provokationstest, daß im Hungerzustand das Insulinmaximum erst später ausgelöst werden konnte und auch deutlich geringer ausfiel als im Normalzustand. Das Fehlen vergleichbarer Untersuchungen an ebenfalls hungernden Tieren erschwert eine weitere Beurteilung der vorliegenden "Hunger"-Ergebnisse. Auffallend ist, daß in beiden Stoffwechselzuständen die Tolbutamid-stimulierte maximale Insulinreaktion im Durchschnitt deutlich niedriger liegt und auch früher eintritt als die Glucose-induzierte Insulinreaktion. Dies deckt sich mit Befunden von Bennett et al. (1973) bzw. von Ganda et al. (1971), die an isoliertem Rattenpankreas bzw. am Menschen in vivo erstellt wurden. Angesichts dieser Unterschiede drängt sich natürlich die Frage auf, ob die Steigerung der Insulinsekretion durch Tolbutamid bzw. durch Glucose jeweils auf denselben Mechanismus zurückgeführt werden kann. Simon & Kraicer (1966) nahmen für die beiden Stoffe unterschiedliche Rezeptoren am Pankreas an, nachdem sie zeigen konnten, daß die Tolbu-

tamid-induzierte Insulinantwort durch Mannoheptulose nicht gehemmt, sondern sogar gesteigert wurde. Jackson & Bressler (1981) stellten jedoch fest, daß Sulfonylharnstoffe auch die cAMP-Konzentration und die Ca^{2+} -Konzentration in der β -Zelle erhöhen. Beide Zellinhaltsstoffe gelten als wichtige Mediatoren der Insulinbiosynthese. Nach Befunden von Hellman (1981) war Tolbutamid, was den raschen Ca^{2+} -Einstrom in die Zelle betrifft, genauso effizient wie Glucose. Darüberhinaus wird durch Tolbutamid auch der Ca^{2+} -Ausstrom aus der Zelle inhibiert (Jackson & Bressler, 1981). Möglicherweise liegt jedoch die Antwort zu der oben aufgeworfenen Frage in den Befunden der Untersuchungen von Henquin (1980). Bei diesen *in vitro* Untersuchungen wurde gezeigt, daß Tolbutamid in Abhängigkeit vom Glucosegehalt im Medium eine unterschiedlich intensive Insulinsekretion induziert. Darüberhinaus ist zu berücksichtigen, daß Glucose seine Wirkung auf die Insulinsekretion nur innerhalb der Zelle entfalten kann, während man für Tolbutamid annimmt, daß es extrazellulär bleibt (Ganda et al., 1971; Ashcroft, 1980; Hellman, 1981) und dort über eine direkte Depolarisation der Membran (Henquin, 1980) - rascher als Glucose, die erst in die Zelle transportiert und verstoffwechselt werden muß - die Insulinsekretion induziert.

Überraschend, und nach dem gegenwärtigen Kenntnisstand auch nicht erklärbar, ist die Reaktion des Glucagons im Plasma im Untersuchungszeitraum nach der Tolbutamidinjektion angesichts der vorherrschenden Hypoglykämie. Es zeigte sich nämlich ein zwar nicht sehr ausgeprägter, aber doch erkennbarer Abfall des Glucagonspiegels bei gefütterten Tieren. Bei hungernden Tieren blieb der Spiegel unverändert. Bisher wurden Beobachtungen zur Reaktion des Glucagons nach Tolbutamidinjektion nur am Menschen gemacht. Dort zeigte sich ein Glucagonabfall nur bei Diabetikern, der schließlich mit einer abnormen Resistenz der α -Zellen erklärt wurde (Jackson & Bress-

ler, 1981). Am isolierten Pankreas konnte im Zusammenhang mit Glucagon keine Tolbutamidwirkung nachgewiesen werden (Chesney et al., 1969).

5.2. Zur Bedeutung eines selektiven Mangels von Glucagon bzw. Cortisol für den Glucosestoffwechsel im Hungerzustand

Die Verfolgung der Auswirkungen auf Metabolite (Glucose, FFS) und Hormone (Insulin, Glucagon, Cortisol) im Blut sowie auf den Glucoseumsatz vor, während und nach der Reprimierung des Cortisolspiegels (durch Metyrapon) bzw. des Glucagonspiegels (durch Somatostatin) sollte Erkenntnisse über die Rolle einzelner Insulinantagonisten wie dem Glucagon oder dem Cortisol bei der Regulation der Glucoseproduktion im Hunger ermöglichen. Bekannt ist Metyrapon aus der Humanmedizin, wo es zur Diagnostik endokriner Erkrankungen eingesetzt wird. Seine Wirkung beruht auf einer dosisabhängigen Beeinträchtigung der Cortisolsynthese in der Nebennierenrinde durch Hemmung der mitochondrialen Steroid-11 β -Hydroxylase mit nachfolgender Blockierung der Umwandlung von 11-Desoxycortisol zu Cortisol (Klaumen et al., 1972). Über einen negativen Rückkopplungsmechanismus kommt es daraufhin bei intakter Hypothalamus-Hypophysen-Funktion zur vermehrten Ausschüttung von Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) und (sekundär) von ACTH. Diese Wirkungskaskade ist auch der Grund, warum sich Metyrapon insbesondere in der Funktionsdiagnostik des Hypophysen-Hypothalamus-Nebennierenrinden-Systems bewährt hat. Für diesen sogenannten Metyrapontest, der seit rund 30 Jahren in Gebrauch ist, wird Metyrapon meist in einer Einzeldosis (konventionelle Dosis) oder über mehrere Tage verteilt oral gegeben. Nebenwirkungen wie Schweißausbruch, Benommenheit, Übelkeit und stolpernder unsicherer Gang ("Betrunkenheitsgefühl") sind

zwar beschrieben, scheinen aber nur vereinzelt aufzutreten (Kley & Krüskemper, 1972; Staub et al., 1977). Die Tatsache, daß in der vorliegenden Untersuchung bei allen Tieren kurz nach Beginn der Metyrapon-Behandlung deutliche Nebenwirkungen wie Benommenheit, Schwanken und Zähneknirschen auftraten, die etwa 15-20 Minuten anhielten, muß wohl in Verbindung mit der Applikationsart (hier: i.v.-Startinjektion + i.v.-Dauerinfusion) und der dementsprechend raschen systemischen Anflutung des Inhibitors gesehen werden.

Experimentell kam Metyrapon bisher nur vereinzelt bei Hund und Mensch zur Anwendung, und zwar jeweils mit der Absicht, eine Erniedrigung des Cortisolspiegels zu induzieren (Bolli et al., 1985; DeFeo et al., 1987), um die metabolischen Auswirkungen zu studieren. Bisher wurde noch von keiner Metyraponanwendung bei Wiederkäuern berichtet.

Betrachtet man die vorliegenden metabolischen Reaktionen während der Metyraponinfusion, so zeigt sich tatsächlich wie beabsichtigt ein rascher und anhaltender Abfall der Cortisolkonzentration im Blutplasma. Aber auch der bereits deutlich erniedrigte Insulinspiegel sank vorübergehend noch weiter ab. Überraschend, weil unerwartet, war der sehr starke und sofort mit Beginn der Startinjektion einsetzende Glucagonanstieg, der, allerdings in gemäßigter Form, bis in die Erholungsphase anhielt. Das deutliche Ansteigen des Glucosespiegels und des Glucoseumsatzes sowie deren Persistenz auf deutlich erhöhtem Niveau bis weit in die Erholungsphase lassen erkennen, daß die eigentliche Absicht dieses Versuchsabschnittes, nämlich die Reprimierung des Cortisolspiegels mit nachfolgender Abnahme des Glucosespiegels und der Glucoseproduktionsrate zumindest in wichtigen Teilen als gescheitert gelten muß, denn offensichtlich wurden die Auswirkungen des Cortisolmangels durch massive und rasch eingeleitete Nebenwirkungen überlagert. Das vorübergehend gestörte Allge-

meinbefinden der Tiere sowie der rasche Glucose- und FFS-Konzentrationsanstieg im Blut sprechen für eine allgemeine Streßsituation mit massiver Ausschüttung von Katecholaminen. Derartige Nebenwirkungen wurden bereits früher in Zusammenhang mit der Metyraponanwendung (so z.B. von Bruno et al., 1975) beschrieben, aber bis heute nicht definitiv nachgewiesen. Jedoch wurden einzelne der hier auftretenden hormonellen Veränderungen bei anderen eindeutig definierten Streßzuständen ebenfalls beobachtet. So wurde z.B. eine streßbedingte Zunahme der Glucagonsekretion von verschiedenen Autoren beschrieben (Bloom et al., 1973; Brockman & Manns, 1976). Durch Adrenalin (Bassett, 1970) bzw. Stimulation des Sympathikus (Bloom & Edwards, 1970) konnte darüberhinaus die Insulinsekretion deutlich unterdrückt werden. Das heißt, die massive Hyperglykämie der metyraponbehandelten Tiere, die ihre Bestätigung auch im Anstieg des Glucoseturnovers findet, muß als das Ergebnis einer konzertierten Aktion von Katecholaminen und dem Glucagon gesehen werden, wobei die Inhibierung bzw. die Persistenz der Veränderungen mehr den Katecholaminen bzw. mehr dem Glucagon zuzuordnen ist, da der Cortisolspiegel bis zum Ende der Erholungsphase erniedrigt bleibt.

Besonders auffallend ist auch die zunehmende Hyperinsulinämie während der Erholungsphase. Offensichtlich macht sich hier bei nachlassender Katecholaminwirkung die immer noch vorherrschende Hyperglykämie als Stimulus bemerkbar. Die Tatsache, daß der Glucosespiegel trotz eines über die Norm angestiegenen Insulinspiegels kaum abnimmt, kann als weiterer Beweis für die im Hunger vorherrschende Insulin-Resistenz gewertet werden (Stangassinger et al., 1987). Eine Verbesserung der experimentellen Metyraponanwendung durch eine gleichzeitig induzierte α - und β -adrenerge Blockade zur Einschränkung der Katecholaminwirkung erscheint wenig erfolgversprechend. Einerseits sind Auswirkungen dieser Blockade auf die Spiegel von Insulin, Glucagon und Cor-

tisol zu erwarten und andererseits kann zwar die Lipolyse reprimiert werden, die Glucoseproduktion würde aber auf Grund des dadurch induzierten Energiemangels über die hepatische Glykogenolyse ebenfalls ansteigen (für eine Übersicht siehe Wolfe et al., 1981).

Im Zusammenhang mit den Somatostatin-Infusionsversuchen zur Reprimierung der Glucagonsekretion bei hungernden Tieren sind folgende Anmerkungen zu machen. Somatostatin ist ein Peptid, das physiologischerweise in verschiedenen Organen, wie der Hypophyse, dem Magen und dem Pankreas gebildet und z.T. auch in das Blut abgegeben wird. Die physiologische Bedeutung des zirkulierenden Somatostatins ist jedoch immer noch nicht vollständig geklärt (Brockman, 1986). Ihm wird ein weiterer Bereich biologischer Wirkungen zugeschrieben, u.a. die Reprimierung der endokrinen und exokrinen Sekretion des Pankreas und des Darmes, sowie die Beeinträchtigung der Motilität von Darm und Gallenblase (für eine Übersicht siehe Arimura et al., 1981). Insbesondere wegen seiner hemmenden Wirkung auf die basale und die stimulierte Sekretion von STH, TSH, Insulin und Glucagon fand dieses Peptid insbesondere in den letzten 10 Jahren zusehends mehr und mehr experimentelle Anwendung, so z.B. bevorzugt bei in vivo Untersuchungen mit stoffwechselphysiologischer Fragestellung.

Wie Curry & Bennett (1974) zeigen konnten, scheinen die Somatostatin-induzierten Hemmungen des endokrinen Pankreas vorwiegend über eine Verminderung des intrazellulären Ca^{2+} -Gehalts bewirkt zu werden. Daß darüberhinaus auch noch die Abnahme des intrazellulären cAMP-Spiegels daran beteiligt ist, konnten Kaneko et al. (1974) zeigen. Zur Klärung des genauen Mechanismus der Somatostatinwirkung auf zellulärer Ebene, insbesondere auch bei anderen Geweben, bedarf es jedoch noch weiterer Untersuchungen.

Auch die in der vorliegenden Untersuchung durchgeführte Somatostatin-Anwendung hatte zum Ziel, die endokrine Pankreasfunktion in vivo zu hemmen und die metabolischen Auswirkungen insbesondere beim Glucoseumsatz zu studieren. Wie die Ergebnisse zeigen, ist diese Hemmung beim Glucagon zumindest partiell geglückt. Auf Grund der Tatsache, daß der Insulinspiegel im Hunger bereits erniedrigt ist, mußte die gleichzeitig induzierte insulinreprimierende Wirkung zwangsläufig geringer ausfallen. Aus Untersuchungen am Menschen (z.B. Skamene & Patel, 1984) ist bekannt, daß der pankreatische Hormonspiegel im Blut von der Somatostatindosis abhängt. So konnte ein Arginin-stimulierter Insulin- bzw. Glucagonanstieg im Plasma bei Somatostatin-Dosierungen von 0,30 bis 1,00 $\mu\text{g}/\text{h}\cdot\text{kg}$ um 45 - 75 % bzw. um 32 - 63 % gehemmt werden. Die in der vorliegenden Untersuchung gewählte Dosierung lag bei 41,6 $\text{pg}/\text{h}\cdot\text{kg}$ und die Hemmung für Glucagon bzw. Insulin betrug 30 bzw. 45 %. Insgesamt gesehen kommt es während der Somatostatininfusion bei allen untersuchten Metaboliten und Hormonen zu einer mehr oder minder ausgeprägten Konzentrationserniedrigung im Plasma, die vereinzelt (Cortisol, Glucose, FFS) bereits gegen Ende der Infusion wieder aufgehoben ist. Auch für den Glucoseumsatz gilt diese vorübergehende Erniedrigung. Möglicherweise ist diese Erniedrigung gegen Ende der Somatostatininfusion in der raschen Clearancerate des Somatostatin begründet. Skamene & Patel (1984) errechneten aus Versuchen am Menschen eine dosisunabhängige Halbwertszeit von rund 2,7 Minuten für die Somatostatinelimination aus dem Blut.

Überraschend ist vor allem der Befund, daß auch die Cortisolkonzentration während der Somatostatininfusion um 57 % absinkt. Prägnanter, vor allem in Bezug auf die Dauer, sind die Veränderungen beim Glucagon und beim Insulin. Interessanterweise gibt es aber auch Untersuchungen an Wiederkäuern, bei denen während einer Somatostatininfusion entweder keine Veränderungen der basa-

len Konzentrationen von Glucagon, Insulin und Glucose (Bryce et al., 1975) oder, bei denen zwar der Glucagon-, aber nicht der Insulinspiegel nachhaltig beeinflußt wurden (Sperling et al., 1977; Brockman, 1979)

Die Interpretation der Absenkung des Glucosespiegels und auch des Glucoseumsatzes, beides eigentlich als das Resultat der hemmenden Wirkung von Somatostatin auf Glucagon erwartet, wird durch den unerwarteten Cortisolkonzentrationsabfall unmöglich gemacht. Ähnliche, bereits publizierte Erkenntnisse über die Auswirkung von Somatostatin auf den Cortisolspiegel liegen bis dato noch nicht vor. Dies mag hauptsächlich auch daran liegen, daß der Blut-Cortisolspiegel bei allen vergleichbaren Untersuchungen bisher keine analytische Berücksichtigung fand. Die vorliegenden Befunde zum Cortisolkonzentrationsverlauf (im Vergleich zur Metyraponwirkung ist ein rascherer Abfall erkennbar) lassen vermuten, daß der auslösende Effekt für den Rückgang der Cortisolsekretion am Rückkopplungsmechanismus (entweder am hypophysären Corticotropin, ACTH und/oder am hypothalamischen Corticotropin-Releasing-Hormon CRH) zu finden ist. Unterstützt wird diese Annahme durch die beobachtete Änderung im Konzentrationsverlauf der FFS während und nach der Somatostatininfusion. Legt man nämlich einen direkten fördernden Effekt von ACTH auf die Lipolyse (Engel, 1961) zugrunde, so könnte der FFS-Verlauf in etwa die ACTH-Verfügbarkeit widerspiegeln. Der rasche und prägnante Wiederanstieg der Cortisolkonzentration, der bereits gegen Ende der Somatostatininfusion sichtbar wird und sich in der Erholungsphase fortsetzt - der Glucagonspiegel bleibt bis in die Erholungsphase (30 Minuten) hinein erniedrigt - scheint ursächlich zu sein für den zur selben Zeit erfolgenden Anstieg des Glucoseumsatzes. Eine zusätzliche Beteiligung der Katecholamine in dieser Phase erscheint unwahrscheinlich, vergleicht man Geschwindigkeit und Grad der eintretenden Veränderungen beim Glucoseumsatz und

bei den FFS mit den zu Beginn der Metyraponapplikation eintretenden Veränderungen.

Faßt man die Ergebnisse der Metyrapon- und Somatostatinversuche zusammen, so gilt es festzustellen, daß eines der ursprünglichen Ziele dieser Arbeit nicht zufriedenstellend gelöst werden konnte, nämlich die Bearbeitung der Frage, ob einem der beiden Hormone - Glucagon oder Cortisol - für die Aufrechterhaltung der Glucoseproduktion im Hunger, also unter Bedingungen des exogenen Nährstoffmangels, eine dominierende Rolle zukommt.

Entsprechend den vorliegenden Erkenntnissen kann diese Frage wahrscheinlich nur dann beantwortet werden, wenn in weiteren Versuchen parallel zur Somatostatininfusion auch eine Cortisolsupplementierung erfolgt, durch die der Cortisolspiegel stabilisiert wird.

Die vorliegende Untersuchung - an hungernden Tieren - hat aber sehr wohl gezeigt, daß die Glucoseproduktionsrate einerseits auf ansteigende Cortisolspiegel (im Somatostatinversuch) besonders empfindlich reagiert, andererseits aber (im Metyraponversuch) auch durch einen Anstieg des Glucagons (möglicherweise unter zusätzlicher Beteiligung der Katecholamine), bei reprimiertem Plasmacortisol, auf ein deutlich höheres Niveau angehoben werden kann. Berücksichtigt man diese Erkenntnisse zusammen mit der Tatsache, daß bei hungernden Wiederkäuern allein das Cortisol mit auffälligen Konzentrationszunahmen im Blut reagiert, so könnte diesem Hormon im "Konzert" der 3 für die Glucoseproduktion wichtigen Hormone (Glucagon, Cortisol, Katecholamine) tatsächlich eine dominierende Rolle zugeordnet werden.

6. Zusammenfassung

Um einen detaillierten Einblick in die glucoregulatorische Bedeutung von wichtigen Insulin-Antagonisten wie Glucagon und Cortisol bei Wiederkäuern im Hungerzustand zu erhalten, wurde bei afrikanischen Zwergziegen versucht, jedes der beiden Hormone selektiv zu unterdrücken und die Auswirkungen des jeweiligen selektiven Mangels auf den Glucoseumsatz, sowie auf das Konzentrationsverhalten von Energiemetaboliten und Stoffwechsellhormonen im Blut zu verfolgen. Zur Charakterisierung bzw. Definierung des nach 3 tägigem Futterentzug erzielten Hungerzustandes dienten Veränderungen der Blutspiegel von Glucose, FFS, Insulin, Glucagon und Cortisol im Vergleich zum Normalzustand. Darüberhinaus wurde die verminderte Ansprechbarkeit der β -Zellen im Hungerzustand mit Hilfe eines modifizierten (zweimalige i.v. Glucoseinjektion) Glucosetoleranztestes (IVGTT) sowie anhand einer Tolbutamidinjektion getestet. Insbesondere letzterer Test versprach auf Grund seiner hypoglykämischen Auswirkungen auch einen Einblick in die Insulinempfindlichkeit des hungernden Wiederkäuerorganismus. Im Einzelnen wurden folgende Ergebnisse erzielt:

1. 72 stündiger Futterentzug führte zu einem deutlichen ($- 50 \%$) Absinken des Insulinspiegels auf $7,69 \text{ mU/l}$ bei gleichbleibender Konzentration von Glucagon ($343,84 \text{ ng/l}$) und Glucose ($3,92 \text{ mmol/l}$), sowie zu einem Anstieg ($+ 66,6 \%$) des Cortisolspiegels ($15,74 \text{ ng/l}$) und einem massiven ($+ 600 \%$) Anstieg der FFS-Konzentration auf $2,15 \text{ mmol/l}$. Der Insulin/Glucagon-Quotient nahm von $1,03$ auf $0,43$ ab.

2. Beim IVGTT ließ sich sowohl nach einmaliger als auch nach zweimaliger Glucoseinjektion eine verringerte Insulinantwort und eine verlangsamte Glucoseelimination feststellen. So betrug die Halbwertszeit im Hunger $49,52 \text{ min}$ ($+ 73,7 \%$). Das Insulinmaximum von rund 170

mU/l erschien um 26 min verspätet, die Fläche unter dem Insulinkonzentrationsverlauf stieg um 8 %, der Insulinogene Index veränderte sich von 10,11 auf 6,88. Die zweite Glucoseinjektion führte nur im zeitlichen Abstand von 40 und 90 Minuten bei beiden Stoffwechselzuständen gegenüber der vorangegangenen Injektion zu einer Steigerung der Insulinreaktion (Insulinmaximum). Erfolgte die 2. Glucoseinjektion nach 180 Minuten, so kam es nur bei hungernden Tieren zu einer Steigerung des Insulinmaximums.

3. Die i.v. Tolbutamidinjektion führte bei beiden Stoffwechselzuständen zu einem deutlichen Anstieg der Insulinkonzentration und zwar auf ein Maximum von 149,28 mU/l (+ 650 %) bzw. 60,05 mU/l (+ 630 %) bei gefütterten bzw. hungernden Tieren. Die maximale Insulinreaktion trat im Vergleich zur Glucoseinjektion früher auf. Die durch die Hyperinsulinämie induzierte Hypoglykämie fiel bei hungernden Tieren mit 3,14 mmol/l weniger (- 109 %) deutlich aus .

4. Durch eine Metyraponinfusion (120 min) bei hungernden Tieren fiel der Cortisolspiegel um 54 % auf 7,27 ng/l, der Insulinspiegel um 70 % auf 1,79 mU/l. Die Glucagonkonzentration zeigte dagegen einen kurzfristigen Anstieg um rund 200 % auf 1145,06 ng/l. Die Konzentration der FFS stieg um 50 % auf 2,50 mmol/l. Glucosekonzentration und Glucoseumsatz zeigten den deutlichsten Anstieg, der auch während der 180 minütigen Erholungsphase weiter anhielt und bei Versuchsende 157 % (8,82 mmol/l) für die Glucosekonzentration und rund 70 % für den Glucoseumsatz (1,249 bzw. 1,194 mmol/h·kg^{0.75} für IRL_{6T} bzw. IRL_{4C}) über den Kontrollwerten lag. Die Konzentration von Insulin, Glucagon, Cortisol und der FFS stieg (z.T überkompensatorisch) während der Erholungsphase wieder an. So lag die Konzentration von Insulin (32,94 mU/l) am Ende um 434 % über dem Ausgangsniveau, die der FFS (0,73 mmol/l)

dagegen um 57 % darunter. Die Konzentrationen von Glucagon bzw. Cortisol erreichten am Ende der Erholungsphase Werte von 302,46 ng/l (- 20 %) bzw. 12,23 ng/l (- 22 %).

5. Eine 100 minütige Somatostatininfusion führte bei hungernden Tieren erwartungsgemäß zu einer raschen Abnahme der Glucagonkonzentration. Die Absenkung lag zwischen 60 - 100 min p.i. bei etwa 30 %. Der bereits durch den Hungerzustand auf 9,21 mU/l reprimierte Insulinspiegel fiel um weitere 45 % auf 5,07 mU/l. Auch die Cortisolkonzentration sank um 57 % auf 7,93 ng/l. Die Konzentration von Glucose fiel um 7,6 % auf 2,90 mmol/l, die der FFS um 39,3 % auf 1,05 mmol/l. Beide Metaboliten zeigten schon am Ende der Somatostatininfusion eine gewisse Erholungstendenz. Der Glucoseumsatz fiel bereits 30 Minuten nach Beginn der Somatostatininfusion auf ein Minimum von 0,598 bzw. 0,611 mmol/h·kg^{0,75} (- 14 % bzw. - 15,5 %) für IRL_{14c} bzw. IRL_{14c}, im weiteren Verlauf der Somatostatininfusion pendelte sich der Glucoseumsatz bei rund 0,660 mmol/h·kg^{0,75} (- 8 %) ein. Während der 180 minütigen Erholungsphase kam es zu einem raschen (teilweise überkompensatorischen) Anstieg der gemessenen Metabolite und Hormone. So lagen nach 180 min die Spiegel von Glucose, FFS, Insulin, Glucagon und Cortisol bei 3,74 mmol/l, 1,43 mmol/l, 13,41 mU/l, 326,3 ng/l und 13,87 ng/l. In Relation zur Kontrollphase waren dies Änderungen um +19,1, -17,3, +45,6, +8,3 und -25,1 %.

Schwerpunkt der Diskussion war die hormonale Situation im Hungerzustand und dabei insbesondere die Bedeutung von Glucagon und Cortisol für den Glucosestoffwechsel.

Summary

The importance of insulin, glucagon and cortisol for homeostatic control of blood glucose in starving ruminants: An investigation with pygmy goats as a model

The glucoregulatory significance of essential insulin-antagonists like glucagon and cortisol in starvation has been examined in african pygmy goats. Therefore selective suppression of each of the two hormones was attempted, to follow up the consequences for glucose turnover, concentrations of metabolites and hormones.

To characterize and to define the metabolic state after food deprivation (3 days), the levels of glucose, FFA, insulin, glucagon and cortisol in plasma have been measured and compared with those of fed animals. The sensitivity of pancreatic β -cells in starvation was tested with a modified (two consecutive i.v. glucose injections) glucosetolerance test (IVGTT) and with a tolbutamide injection as well. Because of its severe hypoglycemic actions, the use of tolbutamide seemed to be of particular significance for studying tissue sensibility to insulin in starved ruminants.

The following results have been obtained:

1. Starving for 72 hours induced a clear (- 50 %) decrease in the level of insulin down to 7,69 mU/l, no change in glucagon- (343,84 ng/l) and glucose concentration (3,92 mmol/l) a + 66%-increase in cortisol concentration and a great increase in FFA-concentration up to 2,15 mmol/l. The insulin/glucagon-ratio has been reduced from 1,03 to 0,43.

2. There was a lower insulin response and sluggish glucose elimination in starved animals after the first and after the second glucose injection as well. In the starved animals the half-time for glucose elimination slowed down to 49,52 min (+ 73,7 %), the insulin level

rose to a peak of about 170 mU/l 26 minutes later, the area under insulin concentration curve increased 8 % and the insulinogenic index changed from 10,11 to 6,88. A consecutive glucose injection after 40 or 90 minutes to increased the insulin response (insulin peak) in fed and fasted animals as well. Giving the second glucose load 180 minutes later there was an increase in insulin concentration in starved animals only.

3. Tolbutamide injected intravenously led to a clear increase in insulin concentration independently of the metabolic state of the animals. On average the maximum layed at 149,28 mU/l (+ 650 %) in feed and was 60,05 mU/l (+ 630 %) in fasted animals. Compared to the glucose injection the maximal insulin response after tolbutamide was found to be earlier. Hypoglycemia as a reaction to hyperinsulinemia was less pronounced (- 109 %) in fasted animals.

4. The infusion (20 minutes) of metyrapone into fasting animals decreased cortisol to 7,27 ng/l (- 54 %) and insulin to 1,79 mU/l (- 70 %). The concentration of glucagon however showed a rapid but temporary increase up to 1145,06 ng/l (+ 200 %). The concentration of FFA increased to 2,50 mmol/l (+ 50 %). Glucose concentration and glucose turnover showed the most significant increase, even lasting throughout the time of recovery, at the end of which glucose concentration was 157 % (8,82 mmol/l) and glucose turnover 70 % (1,249 mmol/h·kg^{0,75} for IRL₆₁; 1,194 mmol/h·kg^{0,75} for IRL_{14c}) above the control values. There was a fast (partly overcompensatory) increase in plasma concentrations of insulin, glucagon, cortisol and FFA during the 180 minutes of recovery. Thus at the end of the experiment the concentration of insulin (32,94 mU/l) was 434 % higher and the concentration of FFA (0,73 mmol/l) was 57 % lower than control values. Concentrations of

glucagon and cortisol reached values of 302,46 (- 20 %) ng/l and 12,23 ng/l (- 22 %) respectively.

5. As expected somatostatin infusion for 100 minutes decreased glucagon concentration rapidly. At 60 - 100 minutes p.i., the decrease was 30 %. The level of insulin, which was already low because of food deprivation, decreased further to 5,07 mU/l (- 45 %). Cortisol concentration decreased as well to 7,93 ng/l (- 57 %). Concentration of glucose and FFA decreased to 2,90 mmol/l (- 7,6 %) and to 1,05 mmol/l (- 39,3 %), respectively. Both metabolites showed tendency to recover already at the end of infusion. Glucose turnover decreased to a minimum of 0,598 bzw. 0,611 mmol/h.kg^{0,75} (- 14 % bzw. - 15,5 %) for IRL₆₁ bzw. IRL_{14c} (30 minutes after start of the somatostatin infusion). During the further time of infusion the turnover plateaued at 0,66 mmol/h.kg^{0,75}. During the time of recovery all metabolites and hormones measured increased (partly overcompensatory) in concentration. After 180 minutes the levels of glucose, FFA, insulin, glucagon and cortisol have reached 3,74 mmol/l, 1,43 mmol/l, 13,41 mU/l, 326,3 ng/l and 13,87 ng/l. In relation to control values this was a change of +19,1, -17,3, +45,6, +8,3 and -25,1 %.

The main topic discussed was the hormonal situation in starvation with particular emphasis on the role of glucagon and cortisol for the control of glucose metabolism.

7. Literaturverzeichnis

- ALTSZULER, N., R. STEELE, J.S. WALL und R.C. DE BODO
(1957)
Effects of adrenocortical steroids on carbohydrate metabolism in hypophysectomized dogs.
Am. J. Physiol. 191, 29 - 35
- ALTSZULER, N., B. GOTTLIEB und J. HAMPSHIRE (1976)
Interaction of somatostatin, glucagon and insulin on hepatic glucose output in the normal dog.
Diabetes 25, 116 - 121
- ARIMURA, A., D.H. COY, M. CHIHARA,
R. FERNANDEZ-DURANGO, E. SAMOLS, K. CHIHARA,
C.A. MEYERS und A.V. SCHALLY (1978)
69. Somatostatin.
In: S.R. Bloom (ed), Gut Hormones. Edinburgh:
Churchill Livingstone; S. 437 - 445
- ASHCROFT, S.J.H. (1980)
Glucoreceptor mechanisms and the control of insulin release and biosynthesis.
Diabetologia 18, 5 - 15
- ATHANASIOU, V.N. und R.W. PHILLIP (1978)
Effect of fasting on plasma metabolites and hormones in lactating dairy cows.
Am. J. Vet. Res. 39, 957 - 960
- BAIRD, G.D. (1981)
Ruminant ketosis.
Biochem. Soc. Transactions 9, 348 - 349
- BALLARD, F.J., R.W. HANSON und D.S. KRONFELD (1969)
Gluconeogenesis and lipolysis in tissue from ruminant and nonruminant animals.
Fed. Proc. 28, 218 - 223
- BASSETT, J.M. (1968)
The relation of fat and protein catabolic action of cortisol to glucose homeostasis in fasting sheep.
Metabolism 17/7, 644 - 652

BASSETT, J.M. (1970)

Metabolic effects of catecholamines in sheep.
Aust. J. Biol. Sci. 23, 903 - 1014

BASSETT, J.M. (1971)

The effects of glucagon on plasma concentrations of insulin, growth hormone, glucose and free fatty acids in sheep: comparison with the effects of catecholamines.
Austr. J. Biol. Sci. 24, 311 - 320

BASSETT, J.M. (1972)

Plasma glucagon concentrations in sheep: their regulation and relation to concentrations of insulin and growth hormone.
Austr. J. Biol. Sci. 25, 1277 - 1287

BASSETT, J.M. (1975)

Dietary and gastro-intestinal control of hormones regulating carbohydrate metabolism in ruminants.
In: I.W. McDowell und A.C.I. Warner (eds.):
Digestion and Metabolism in the Ruminant.
The University of New England Publishing
Unit; Sydney, Australia; S. 383 - 398

BASSETT, J.M. (1978)

Endocrine factors in the control of nutrient utilization: ruminants.
Proc. Nutr. Soc. 37, 273 - 280

BASSETT, J.M., S.C. MILLS und R.L. REID (1966)

The influence of cortisol on glucose utilization in sheep.
Metabolism 15/10, 922 - 932

BASSETT, J.M. und A.L.C. WALLACE (1967)

Influence of cortisol on plasma insulin in the sheep.
Diabetes 16/8, 566 - 571

BECK, U., M. STANGASSINGER, D. GIESECKE und J. MEYER (1983)

The testing of insulin receptor activity in ruminants.
In: Proceedings. Fifth International Conference on Production Disease in Farm Animals.
Uppsala, Schweden; S. 175 - 178

- BELL, A.W. (1981)
Lipid metabolism in liver and selected tissues
and in the whole body of ruminant animals
In: W.W. Christie (Ed.): Lipid metabolism in
ruminant animals. Pergamon Press, Oxford;
S. 363 - 410
- BENDISCH, K. (1986)
Energiemetabolite im Blutplasma von Zwergziegen
unter verschiedenen katabolen Stoffwechselbe-
dingungen.
Vet. Med. Diss., München
- BENNETT, L.E., D.L. CURRY und K. CURRY (1973)
Differences in insulin release in response to
glucose and tolbutamide stimulation.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 144, 436 - 439
- BERGMAN, E. N. (1973)
Glucose metabolism in ruminants as related to hy-
poglycemia and ketosis.
Cornell Vet. 63, 341 - 382
- BERK, M.A., W.E. CLUTTER, D. SKOR, S.D. SHAH,
R.P. GINGERICH, C.A. PARVIN und P.E. CRYER (1985)
Enhanced glycemic responsiveness to epinephrine
in insulin-dependent diabetes mellitus is the
result of inability to secrete insulin.
J. Clin. Invest. 75, 1842 - 1851
- BLOOM, S.R., P.M. DANIEL, D.I. JOHNSTON, O. OGAWA und
O.E. PRATT (1973)
Release of glucagon induced by stress.
Q. J. Exp. Physiol. 58, 99 - 108
- BLOOM, S.R., A.V. EDWARDS und N.J.A. VAUGHAN (1973)
The role of the sympathetic innervation in the
control of plasma glucagon concentration in the
calf.
J. Physiol. 233, 457 - 466
- BLOOM, S.R., A.V. EDWARDS und N.J.A. VAUGHAN (1974)
The role of autonomic innervation in the control
of glucagon release during hypoglycemia in the
calf.
J. Physiol. 236, 611 - 623

- BLOOM, S.R. und A.V. EDWARDS (1975)
The release of pancreatic glucagon and inhibition
of insulin in response to stimulation of the
sympathetic innervation.
J. Physiol. 253, 157 - 173
- BLOOM, S.R., A.V. EDWARDS, R.N. HARDY, K. MALINOWSKA
und M. SILVER (1975)
Cardiovascular and endocrine responses to feeding
in the young calf.
J. Physiol. 253, 135 - 155
- BLOOM, S.R., A.V. EDWARDS, R.N. HARDY, K. MALINOWSKA
und M. SILVER (1975)
Endocrine responses to insulin hypoglycemia in
the young calf.
J. Physiol. 244, 783 - 803
- BLOOM, S.R., A.V. EDWARDS und R.N. HARDY (1977)
Adrenal and pancreatic endocrine responses to hy-
poxia and hypercapnia in the calf.
J. Physiol. 269, 131 - 154
- BOLLI, G., P. DE FEO, G. PERRIELLO, S. DE COSMO,
M. VENTURA, P. CAMPBELL, P. BRUNETTI und
J.E. GERICH (1985)
Role of hepatic autoregulation in defence against
hypoglycemia in humans.
J. Clin. Invest. 75, 1623 - 1631
- BROCKMAN, R.P. (1977)
Glucose-glucagon relationship in adult sheep.
Can. J. comp. Med. 41, 95 - 97
- BROCKMAN, R.P. (1978)
Roles of glucagon and insulin in the regulation
of metabolism in ruminants - a review.
Can. Vet. J. 19, 55 - 62
- BROCKMAN, R.P. (1979a)
Glucagon responses to exercise in sheep.
Aust. J. Biol. Sci. 32, 215 - 220
- BROCKMAN, R.P. (1979)
Effect of somatostatin suppression of glucagon
secretion on glucose production in sheep.
Can. J. Physiol. Pharmacol. 57, 848 - 852

- BROCKMAN, R.P. (1986)
Pancreatic and adrenal hormonal regulation of metabolism.
In: Milligan, L.P., W.L. Grovum und A. Dobson (eds.): Control of digestion and metabolism in ruminants. Proceedings of the Sixth International Symposium on Ruminant Physiology held at Banff, Canada, 1986 by Prentice Hall; A Reston Book; S. 405 - 419
- BROCKMAN, R.P. und E.N. BERGMAN (1975)
Effect of glucagon on plasma alanine and glutamine metabolism and hepatic gluconeogenesis in sheep.
Am. J. Physiol. 228/6, 1627 - 1633
- BROCKMAN, R.P., E.N. BERGMAN, P.K. JOO und J.G. MANNS (1975)
Effects of glucagon and insulin on net hepatic metabolism of glucose precursors in sheep.
Am. J. Physiol. 229/5, 1344 - 1350
- BROCKMAN, R.P. und M.R. JOHNSON (1977)
Evidence of a role for glucagon in regulating glucose and β -hydroxybutyrate metabolism in sheep.
Can. J. Anim. Sci. 57, 177 - 180
- BROCKMAN, R.P. und J.G. MANNS (1976)
Effect of trauma on plasma glucagon and insulin concentrations in sheep.
Can. J. Comp. Med. 40, 5 - 8
- BROCKMAN, R.P. und R. HALVERSON (1981)
Effects of somatostatin and adrenergic blockade on glucagon, insulin and glucose in exercising sheep.
Aust. J. Biol. Sci. 34, 551 - 560
- BRUNO, O., R. LECLERQ, E. VIRASORO und G. COPINSCHI (1971)
Extra-adrenal actions of metyrapone in man. Effects on plasma cortisol disappearance, growth hormone secretion and glucose metabolism.
J. Clin. Endocr. 32, 260 - 265

- BRYCE, D., M. YEH, C. FUNDERBURK, H. TODD und
F. HERTELENDY (1975)
Studies on growth hormone secretion
VII. Effects of somatostatin on the plasma growth
hormone, insulin, and glucagon in sheep.
Diabetes 24, 842 - 850
- BUCKLEY, B.A., J.H. HERBEIN und J.W. YOUNG (1982)
Glucose kinetics in lactating and nonlactating
dairy goats.
J. Dairy Sci. 65, 371 - 384
- CAHILL, G.F.jr., M.G. HERRERA, A.P. MORGAN,
J.S. SOELDNER, J. STEINKE, P.L. LEVY,
G.A. REICHARD jr. und D.M. KIPNIS (1966)
Hormone fuel interrelationships during fasting.
J. Clin. Invest. 45, 1751 - 1769
- CERASI, E. (1975a)
Potentiation of insulin release by glucose in man.
1. Quantitative analysis of the enhancement of
glucose-induced insulin secretion by pretreatment
with glucose in normal subjects.
Acta Endocrinologica 79, 483 - 501
- CERASI, E. (1975b)
Potentiation of insulin release by glucose in man.
2. Role of insulin response and enhancement of
stimuli other than glucose.
Acta Endocrinologica 79, 502 - 510
- CERASI, E. (1975c)
Potentiation of insulin release by glucose in man.
3. Normal recognition of glucose as a potentiator
in subjects with low insulin response and in mild
diabetes.
Acta Endocrinologica 79, 511 - 534
- CHERRINGTON, A.D., J.L. CHIASSON, J.E. LILIENQUIST,
A.S. HENNINGS, K. KELLER und W.W. LACY (1976)
The role of insulin and glucagon in the regulation
of basal glucose production in the postabsorptive
dog.
J. Clin. Invest. 58, 1407 - 1418

- CHERRINGTON, A.D., J.E. LILIENQUIST, G.I. SHULMAN,
P.E. WILLIAMS und W.W. LACY (1979)
Importance of hypoglycemia-induced glucose pro-
duction during isolated glucagon deficiency.
Am. J. Physiol. 236/3, E263 - 271
- CHERRINGTON, A.D. und M. VRANIC (1974)
Effect of interactions between insulin and glu-
cagon on glucose turnover and FFA concentration
in normal and depancreatized dogs.
Metabolism 23, 729 - 744
- CHERRINGTON, A.D., P.E. WILLIAMS, G.I. SHULMAN und
W.W. LACY (1981)
Differential time course of glucagon's effect on
glycogenolysis and gluconeogenesis in the con-
scious dog.
Diabetes 30, 180 - 187
- CHESNEY, T. und J.G. SCHOFIELD (1969)
Studies on the secretion of pancreatic glucagon.
Diabetes 18, 627 - 632
- COUFALIK A.H. und C. MONDER (1981)
Stimulation of gluconeogenesis by cortisol in fe-
tal rat liver in organ culture.
Endocrinology 108, 1132 - 1137
- CRONIN, M.T., B.J. SIEGEL und G.P. MOBERG (1981)
Effect of behavioral stress on plasma levels of
growth hormone in sheep.
Physiol. Behav. 26/5, 887 - 890
- CURRY, D.L. und L.L. BENNETT (1974)
Reversal of somatostatin inhibition of insulin
secretion by calcium.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 60/3, 1015 - 1019
- DAVIS, M.A., P.E. WILLIAMS und A.D. CHERRINGTON (1985)
Effect of glucagon on hepatic lactate metabolism
in the conscious dog.
Am. J. Physiol. 248, E463 - 470

- DE FEO, P., G. PERIELLO, M.M. VENTURA, P. BRUNETTI
F. SANTEUSANIO, J.E. GERICH und G.B. BOLLI (1987)
The pancreatic-adrenocortical-pituitary clamp
technique for study of counterregulation in
humans.
Am. J. Physiol. 252, E565 - 570
- DEIBERT, D.C. und R.A. DE FRONZO (1980)
Epinephrine-induced insulin resistance in man.
J. Clin. Invest. 65, 717 - 721
- DUPRE, J. (1978)
48. The entero-insular axis.
In: S.R. Bloom (ed.), Gut Hormones. Edinburgh:
Churchill Livingstone; S. 303 - 309
- EDWARDS, A.V. und S.R. BLOOM (1978)
Nervous control of pancreatic hormones.
In: S.R. Bloom (ed.): Gut Hormones, Edinburgh,
Churchill Livingstone; S. 394 - 405
- EFENDIC, S., P.E. LINS und E. CERASI (1979)
Potentiation and inhibition of insulin release
in man following priming with glucose and with
arginine - effect of somatostatin.
Acta Endocrinologica 90, 259 - 271
- ENGEL, F.L. (1961)
Extra-adrenal actions of adrenocorticotropin.
Vitam. Horm. 19, 189 - 217
- ERWALD, R., R. HED, A. NYGREN, S. RÖJDMARK,
L. SUNDBLAD und K.-L. WIECHEL (1971)
Immunoreactive insulin in the portal and the
peripheral venous blood after intravenous
tolbutamide administration.
Diabetes 20/10, 686 - 690
- EXTON, J.H. (1979)
Regulation of gluconeogenesis by glucocorticoids.
In: J.D. Baxter und G.G. Rousseau (eds.):
Monographs on Endocrinology. Springer-Verlag,
New York; S. 535 - 546

- EXTON, J.H. und C.R. PARK (1969)
Control of gluconeogenesis in liver. III. Effects of L-lactat, pyruvate, fructose, glucagon, epinephrine, and adenosine-3,5-monophosphate on gluconeogenetic intermediates in the perfused rat liver.
J. Biol. Chem. 244, 1424 - 1433
- FAULKNER, A., E.M. THOMSON, J.M. BASSETT und G.E. THOMSON (1980)
Cold exposure and mammary glucose metabolism in the lactating goat.
Br. J. Nutr. 43/1, 163 - 170
- GANDA, O.P., C.B. KAHN, J.S. SOELDNER und R.E. GLEASON (1975)
Dynamics of tolbutamide, glucose, and insulin interrelationships following varying doses of intravenous tolbutamide in normal subjects.
Diabetes 24, 354 - 361
- GAUTHIER, C., M. VRANIC und G. HETENYI jr. (1980)
Importance of glucagon in regulatory rather than emergency responses to hypoglycemia.
Am. J. Physiol. 238, E131 - 140
- GAUTHIER, C., M. VRANIC und G. HETENYI jr. (1983)
Nonhypoglycemic glucoregulation: Role of glycerol and glucoregulatory hormones.
Am. J. Physiol. 244, E373 - 379
- GEORG, R.H., K.S. SUSSMAN, J.W. LEITNER und W.M. KIRSCH (1971)
Inhibition of glucose and tolbutamide-induced insulin release by iodoacetate and antimycin A.
Endocrinology 89, 169 - 176
- GERICH, J., P. CRYER und R. RIZZA (1980)
Hormonal mechanisms in acute glucose counterregulation: The roles of glucagon, epinephrine, norepinephrine, growth hormone and cortisol.
Metabolism 29, 1164 - 1175

- GIESECKE, D., M. STANGASSINGER und M. VEITINGER (1987)
Plasma-Insulin und Insulinantwort bei Kühen mit hoher Milchleistung.
In: D. Giesecke (Hrsg.): Lipidmobilisation und Insulinfunktion bei Kühen mit hoher Milchleistung. Fortschritte in der Tierphysiologie und Tierernährung, Beihefte zur Zeitschrift Tierphysiologie, Tierernährung und Futtermittelkunde, Verlag Paul Parey, Hamburg und Berlin; S. 20 - 30
- GÜNZEL, R. (1973)
Untersuchungen über die Beziehung zwischen Freien Fettsäuren und Glucose im Blut von Schafen und die Beeinflussung durch glucogene 3-Kohlenstoffverbindungen.
Vet. Med. Diss., München
- GRAY, D.E., H.L.A. LICKLEY und M. VRANIC (1980)
Physiologic effects of epinephrine on glucose turnover and plasma free fatty acid concentrations mediated independent of glucagon.
Diabetes 29, 600 - 608
- GRILL, V., U. ADAMSON und E. CERASI (1978)
Immediate and time-dependent effect of glucose on insulin release from rat pancreatic tissue
J. Clin. Invest. 61, 1034 - 1043
- HART, I.C. (1983)
Endocrine control of nutrient partition in lactating ruminants.
Proc. Nutr. Soc. 42, 181 - 192
- HAUPT, E. W. KÖBERICH, U. CORDES, J. BEYER und K. SCHÖFFLING (1972)
Untersuchungen zu Dosis-Wirkungs-Relationen verschiedener Sulfonylharnstoffderivate der alten und neuen Generation.
Arzneim.-Forsch. 22/12a, 2203 - 2208
- HAYNES, R.C. (1962)
Studies on an in vitro effect of glucocorticoids on gluconeogenesis.
Endocrinology 71, 399 - 406

HAYNES, R.C.jr. (1964)

Relation of L-alanine metabolism to the action
of triamcinolone in liver slices.
Endocrinology 75, 602 - 607

HELLMAN, B. (1981)

Tolbutamide stimulation of ^{45}Ca fluxes in micro-
dissected pancreatic islets rich in β -cells.
Mol. Pharmacol. 20, 83 - 88

HENQUIN, J.C. (1980)

Tolbutamide stimulation and inhibition of insulin
release: Studies of the underlying ionic
mechanisms in isolated rat islets.
Diabetologie 18, 151 - 160

HILL, H. (1976)

Die Verdauung.
In: A. Scheunert und A. Trautmann (eds.):
Lehrbuch der Veterinärphysiologie, 6. Auflage
Verlag Paul Parey, Hamburg; S. 93 - 186

ISSEKUTZ, B.jr., M. ALLEN und J. BORKOW (1972)

Estimation of glucose turnover in the dog with
glucose-2-T and glucose-U- ^{14}C
Am. J. Physiol. 222/3, 710 - 712

JACKSON E. J. und R. BRESSLER (1981)

Clinical pharmacology of sulphonylurea hypogly-
cemic agents: Part 1
Drugs 22, 211-245

JACKSON, E. J. und R. BRESSLER (1981)

Clinical pharmacology of sulphonylurea hypogly-
cemic agents: Part 2
Drugs 22, 295 - 320

KANEKO, T., H. OKA, M. MUNEMURA, S. SUZUKI, H. YASUDA,
T. ODA und N. YANAIHARA (1974)

Stimulation of guanosine 3,5-cyclic monophosphate
accumulation in rat anterior pituitary gland in
vitro by synthetic somatostatin.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 61, 53 - 57

- KAULEN, D., B. ALLOLIO, U. DEUB, H. FISCHER und
W. WINKELMANN (1982)
Intravenöser Metopiron-Test bei Normalpersonen
und Patienten mit Nebennierenrinden-Erkrankungen.
Med. Welt 33/49, 1792 - 1794
- KLEY, H.K. und H.L. KRÜSKEMPER (1972)
Durchführung und Interpretation des Metyrapon-
kurztests.
Klinische Wochenschrift 50/22, 1049 - 1055
- KLOE, U. (1983)
Glucosetoleranz und renale Glucoseausscheidung
bei Zwergziegen.
Med. Vet. Diss., München
- KRONFELD, D.S. und M.G. SIMESSEN (1961)
Glucose biokinetics in sheep.
Am. J. Physiol. 201, 639 - 693
- LICKLEY, H.L.A., G.G. ROSS und M. VRANIC (1979)
Effects of selective insulin or glucagon
deficiency on glucose turnover.
Am. J. Physiol. 236/3, E255 - 262
- LONG, C.N., H.B. KATZIN und E.C. FRY (1940)
The adrenal cortex and carbohydrate metabolism.
Endocrinology 26, 309 - 344
- MAGLAD, M.A., I.A. WASFI und S.E.I. ADAM (1983)
Inhibition of glucose-induced insulin secretion by
somatostatin in goats.
Res. Vet. Sci. 35, 19 - 21
- MCDOWELL, G. H (1983)
Hormonal control of glucose homeostasis in rumi-
nants.
Proc. Nutr. Soc. 42, 149 - 167
- MILLS, S.E. und B.F. JENNY (1979)
Effects of high concentrate feeding and fasting
on plasma glucocorticoids in dairy heifers.
J. Animal Sci. 48, 961 - 965

- MÜNCHOW, H., B. SCHÜLKE, D. DARGEL, H. BERGNER und N. ROSSOW (1976)
Veränderungen der flüchtigen Fettsäuren im Pansen-saft, sowie der Freien Fettsäuren, des Azeto-azetats und der Glucose im Blutplasma laktieren-der Kühe nach Hunger und erneuter Nahrungszufuhr.
Arch. Tierernährung 26, 533 - 540
- OLEFSKY, J.M. (1975)
Effect of dexamethasone on insulin binding, glucose transport, and glucose oxidation of isolated rat adipocytes.
J. Clin. Invest. 56, 1499 - 1508
- PERUCHE, T. (1981)
Untersuchungen über die diabetogene Wirkung von Streptozotocin bei Zwergziegen.
Vet. Med. Diss., München
- PHILLIPS, R.W., W.A. HOUSE, R.A. MILLER, J.L. MOTT und D.L. SOOBY (1969)
Fatty acid, epinephrine and glucagon hyperglycemia in normal and depancreatized sheep.
Am J. Physiol. 217, 1265 - 1268
- PILKIS, S.J., C.R. PARK und T.H. CLAUS (1979)
Hormonal control of gluconeogenesis.
Vitam. Horm. NY 36, 383 - 460
- PRIOR, R.L. und S.B. SMITH (1982)
Hormonal effects on partitioning of nutrients for tissue growth: Role of insulin.
Fed. Proc. 40, 2545 - 2549
- QUITTERER, U. (1987)
Chromodiagnostische Untersuchungen des Einflusses bestimmter metabolischer Belastungszustände auf die Leberfunktion von Zwergziegen.
Vet. Med. Diss., München
- RADCLIFFE, A.G., R.R. WOLFE, M.F. COLPOYS, F. MÜHLBACHER und D.W. WILMORE (1983)
Ketone-glucose interactions in fed, fasted, and fasted-infected sheep.
Am. J. Physiol. 244, R667 - 675

- REILLY, P.E.B. und A.L. BLACK (1973)
Early effects of cortisol on glucose and alanine metabolism in adrenalectomized sheep.
Am. J. Physiol. 225/3, 689 - 695
- REILLY, P.E.B. und E.J.K. FORD (1974)
The effects of betamethasone on glucose production and on gluconeogenesis from amino acids in sheep.
J. Endocr. 60, 455 - 461
- RIZZA, R.A., P.E. CRYER, M.W. HAYMOND und J.E. GERICH (1980)
Adrenergic mechanisms for the effect of epinephrine on glucose production and clearance in man.
J. Clin. Invest. 65, 682 - 689
- RIZZA, R.A., M.W. HAYMOND, P.E. CRYER und J.E. GERICH (1979)
Differential effects of physiologic concentrations of epinephrine on glucose production and disposal in man.
Am. J. Physiol. 237, E356 - 362
- RIZZA, R.A., M.W. HAYMOND, J.M. MILES, C.H. VERDONK P.E. CRYER und J.E. GERICH (1980)
Effect of alpha-adrenergic stimulation and its blockade on glucose turnover in man.
Am. J. Physiol. 238, E467 - 472
- SACCA, L., G. MORRONE, M. CICALA, G. CORSO und B. UNGARO (1980)
Influence of epinephrine, norepinephrine, and isoproterenol on glucose homeostasis in normal man.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 50, 680 - 684
- SACCA, L., R. SHERWIN und P. FELIG (1979)
Influence of somatostatin on glucagon- and epinephrine-stimulated hepatic glucose output in the dog.
Am. J. Physiol. 236/2, E113 - 117
- SACHS, L. (1972)
Statistische Auswertungsmethoden.
3. Auflage, Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York

- SANDNER, N. (1987)
Tracerkinetische Untersuchungen zur Glucocorticoid-Wirkung auf den Glucosestoffwechsel von Zwergziegen.
Vet. Med. Diss., München
- SASAKI, Y. und H. TTAKAHASHI (1983)
Insulin response to secretagogues in sheep exposed to cold.
J. Physiol. 334, 155 - 167
- SCHMIDT, S.P., J.A. SMITH und J.W. YOUNG (1975)
Rapid determination of (carbon- 14)-glucose specific radioactivity for in vivo glucose kinetics.
J. Dairy Sci. 58/6, 952 - 956
- SHIMIZU, S., K. YASUI, Y. TANI und H. YAMADA (1979)
Acyl-CoA oxidase from candida tropicalis.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 91/1, 108 - 113
- SHREEVE, W.W. (1974)
Physiological chemistry of carbohydrates in mammals.
W.B. Saunders Company, Philadelphia-London-Toronto
- SIMON, E. und P.F. KRAICER (1966)
The blockade of insulin secretion by mannoheptulose.
Israel J. Med. Sci. 2/6, 785 - 799
- SKAMENE, A. und Y.C. PATEL (1984)
Infusion of graded concentrations of somatostatin in man: Pharmacokinetics of differential inhibitory effects on pituitary and islet hormones.
Clinical Endocrinology 20, 555 - 564
- SÖLING, H.D. und D. KLEINECKE (1976)
Species dependant regulation of hepatic gluconeogenesis in higher animals.
In: Hanson R.W. und M.A. Mehlman (eds.):
Gluconeogenesis: Its regulation in mammalian species. John Wiley & Sons; New York,
S. 369 - 461
- SOMOGY, M. (1945)
Determination of blood sugar.
J. Biol. Chem. 160, 69 -73

SPERLING, M.A., L. GRAJWER, R.D. LEAKE und D.A. FISHER
(1977)

Effects of somatostatin (SRIF) infusion on
glucose homeostasis in newborn lambs: Evidence
for a significant role of glucagon.
Pediatr. Res. 11, 962 - 967

SPIGER, M., W. JUBIZ, A.W. MEIKLE, C.D. WEST und
F.H. FRANK (1975)

Single-dose metyrapone test.
Arch. Intern. Med. 135, 698 - 700

SPRUNT, J.M. BROWNING und D. HANNAH (1968)

Some aspects of the pharmacology of metapyrone.

In: James, V. und J. Landon (eds.)

The Investigation of hypothalamic-pituitary
adrenal function.

Cambridge at the University Press

STANGASSINGER, M. (1985)

Charakterisierung des Normal- und des Fastenzu-
standes beim Wiederkäuer an Hand der Insulinem-
pfindlichkeit und des metabolischen Glucose-
flusses.

Ztschr. Tierphysiol., Tierernährung und
Futtermittelkunde 54, 66 - 67

STANGASSINGER, M. (1986)

Tracerkinetische Differenzierung und Quantifi-
zierung des metabolischen Glucoseflusses: eine
Modellstudie an Zwergziegen.

Habilitationsschrift, München

STANGASSINGER, M., und D. GIESECKE (1986)

Splanchnic metabolism of glucose and related
energy substrates.

In: Milligan, L.P., W.L.. Grovum und A. Dobson

(eds.): Control of digestion and metabolism
in ruminants. Proceedings of the Sixth Inter-
national Symposium on Ruminant Physiology
held at Banff, Canada, 1986 by Prentice Hall;

A Reston Book; S. 347 - 366

STANGASSINGER, M., T. PERUCHE und D. GIESECKE (1982)

Diabetes mellitus bei Zwergziegen: Modellversuche
mit Streptozocin.

Zbl. Vet. Med. A 29, 297 - 304

- STANGASSINGER, M., N. SANDNER und D. GIESECKE (1987)
Insulin function in fed and fasted animals.
In: K. Boda (ed.): Physiology of ruminant
nutrition. Proceedings of the IV. International Symposium on Physiology of ruminant
nutrition, High Tatras - Strbske Pleso,
Czechoslovakia; S. 107 - 125
- STAUB, J., J. GIRARD, B. NOELPP, J. FORGO, U. BAUR und
J. BAUMANN (1977)
Stimulation der hypophysären ACTH-Reserve.
Schweiz. med. Wschr. 107, 1868 - 1870
- STUMPO, D.J. und R.F. KLETZIEN (1981)
Gluconeogenesis in rat liver parenchymal cells in
primary culture: permissive effect of the glucocorticoids on glucagon stimulation of gluconeogenesis.
J. Cell. Physiol. 107, 11-19
- THEVIS, W. (1983)
Untersuchung der Insulinresistenz bei Holstein-Friesian-Kühen mit Hilfe der Glucose-Clamp-Technik.
Vet. Med. Diss., München
- THOMPSON, E.B. und M. LIPPMAN (1974)
Mechanism of action of glucocorticoids.
Metabolism 23, 159 - 202
- TRENKLE, A. (1978)
Relation of hormonal variations to nutritional studies and metabolism of ruminants.
J. Dairy Sci. 61, 281 - 293
- TRENKLE, A. (1981)
Endocrine regulation of energy metabolism in ruminants.
Fed. Proc. 40, 2536 - 2541
- TRENKLE, A. und D.G. TOPEL (1978)
Relationships of some endocrine measurements to growth and carcass composition of cattle.
J. Animal Sci. 46, 1604 - 1609

- UNGER, R.H. und L. ORCI (1976)
Physiology and pathophysiology of glucagon.
Physiol. Rev. 56, 778 - 826
- VEITINGER, W. (1983)
Untersuchungen über die Insulinfunktion zu Beginn
der Laktation bei Kühen der Rassen Holstein
Friesian und Deutsches Fleckvieh.
Vet. Med. Diss., München
- VRANIC, M., L. LICKLEY, D. GRAY, N. MIHIC, C. GAUTHIER
und G. HETENYI jr. ((1981)
9. Interaction between glucagon, insulin, and
epinephrine in control of glucose turnover in
normal and diabetic dogs.
In: C. Cobelli und R.N. Bergman (eds.): Carbohy-
drate Metabolism. John Wiley & Sons Ltd.;
S. 169 - 196
- WELT, I.D., D. STETTEN, D.J. INGLE und E.H. MORLEY
(1952)
Effect of cortisol upon rates of glucose
production and oxidation in the rat.
J. Biol. Chem. 197, 57 - 63
- WHITTON, P.D. (1981)
Hormonal regulation of glycogenolysis.
In: L. Hue und G. Van de Werve (eds.): Short-term
regulation of liver metabolism.
Elsevier/North-Holland Biomedical Press,
Amsterdam - New York - Oxford; S. 45 - 59
- WOLFE, R.R., M.J. DURKOT und M.H. WOLFE (1981)
Investigation of kinetics of integrated meta-
bolic response to adrenergic blockade in con-
scious dogs.
Am. J. Physiol. 241, E385 - 395
- ZAWALICH, W.S., A.S. PAGLIARA und F.M. MATSCHINSKY
(1977)
Effects of iodoacetate, mannoheptulose and 3-O-
methyl-glucose on the secretory function and
metabolism of isolated pancreatic islets.
Endocrinology 100, 1276 - 1283

ZIEGER, B., W. HUBL und M. BÜCHNER (1975)

Interpretation des Metyrapon-Mitternachtskurztestes mit Hilfe der simultanen Bestimmung und Bewertung von 11-Desoxykortisolanstieg und 11-Hydroxykortikosteroidabfalls im Plasma.

Zschr. Inn. Med. 30, 539 - 545

Der Leitung des Instituts gilt mein Dank für die gewährten Arbeitsmöglichkeiten.

Besonders bedanken möchte ich mich bei Herrn Priv. Doz. Dr. Dr. habil. M. Stangassinger für die Überlassung des Themas und die jederzeit gern gewährte Unterstützung bei der Durchführung der vorliegenden Arbeit.

Herrn Dr. N. Sandner danke ich für seine Hilfe und Beratung bei den Tierversuchen und bei der Auswertung der Ergebnisse.

Herzlich bedanken möchte ich mich auch bei allen Mitarbeitern des Labors und des Tierstalls für ihre Hilfsbereitschaft und gute Zusammenarbeit, besonders bei Frau B. Amann für ihre hilfreiche Unterstützung bei den Analysen.

Lebenslauf

Susann Krazer	geb. am 7.5. 1959 in Freiburg/Brg.
Eltern	Dr. Dietrich Krazer, Zahnarzt Dr. Karola Krazer, Zahnärztin
Familienstand	ledig
Schulbildung	1965 - 1969 Grundschule in Schopfheim 1969 - 1978 Gymnasium in Schopfheim 9.5.1978 Allgemeine Hochschulreife
Berufsausbildung	1978 - 1982 Ausbildung als Kranken- gymnastin an der Krankengymnastik- schule der Universität Freiburg 1.10.1982 Anerkennung als Kranken- gymnastin 1980 - 1986 Studium der Tiermedizin an der Ludwig-Maximilians-Universi- tät München 1969 Staatsexamen und Approbation als Tierärztin seit Oktober 1986 Doktorandin bei Herrn Priv. Doz. Dr. Dr. habil. M. Stangassinger am Institut für Physiologie, Physiologische Chemie und Ernährungsphysiologie der Tier- medizinischen Fakultät der LMU- München
Berufstätigkeit	von 1.9.1987 - 31.3.1988 teilzeit- beschäftigte wissenschaftliche Hilfskraft am Institut für Physiologie, Physiologische Chemie und Ernährungsphysiologie der Tier- medizinischen Fakultät der LMU- München

